

Draaiboek



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN – HORMONALE STOORNISSEN

www.aangeborenaandoeningen.be

01.04.2024

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID



Over dit draaiboek

Het draaiboek 'Hormonale stoornissen' beschrijft specifiek het ziektebeeld, de diagnostiek, behandeling en de gehanteerde opsporingstest van een aantal aandoeningen die worden opgespoord binnen het bevolkingsonderzoek:

- Congenitale hypothyreoïdie (CHT)
- Congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH)

Een beschrijving van de verschillende stappen van het volledige bevolkingsonderzoek, met inbegrip van specifieke principes en afspraken voor de betrokken actoren, wordt gegeven in het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' op de website www.aangeborenaandoeningen.be.

Inhoudsopgave

1.	Korte beschrijving ziektebeeld, diagnostiek en behandeling	3
1.1	Congenitale hypothyreoïdie	3
1.2	Congenitale bijnierschorshyperplasie	5
2.	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat	8
2.1	Congenitale hypothyreoïdie	8
2.2	Congenitale bijnierschorshyperplasie	10



1. Korte beschrijving ziektebeeld, diagnostiek en behandeling

1.1 Congenitale hypothyreoïdie

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van CHT is 3,08:10000 pasgeborenen. Dit betekent dat in Vlaanderen jaarlijks een 20-25 kinderen met deze ziekte worden geboren. Meer meisjes dan jongens worden getroffen door deze ziekte (2,3 keer meer meisjes dan jongens).

De incidentie van CHT is verhoogd bij kinderen met het Down syndroom.

Congenitale hypothyreoïdie is slechts in 10% van de gevallen familiaal gebonden.

Verloop van de ziekte

Congenitale hypothyreoïdie is het gevolg van een aangeboren tekort aan schildklierhormonen. Een normale schildklierfunctie is onmisbaar voor de normale lengtegroei en de ontwikkeling van de hersenen van het kind. Wordt CHT binnen enkele weken na de geboorte onderkend en adequaat behandeld, dan groeien de kinderen normaal op en hebben ze een normale intellectuele en motorische ontwikkeling, of hooguit met zeer geringe beperkingen, afhankelijk van de ernst van de stoornis en het tijdstip van de behandeling.

De klinische symptomen van CHT zijn vaak subtiel en vele pasgeborenen blijven daarom niet gediagnostiseerd bij de geboorte. Dit is mede het gevolg van de gedeeltelijke passage van maternaal schildklierhormoon doorheen de placenta. Bovendien is er bij de meest klassieke vorm van CHT nog een gedeeltelijke werking van de schildklier aanwezig. Bij de geboorte kan soms een grote anterieure fontanel worden aangetroffen en is de schedelomtrek vaak hoger dan verwacht. Pasgeborenen met CHT zijn vaak eerder stil, bewegen weinig en slapen veel. Andere symptomen, die zich ontwikkelen in de volgende weken zijn moeilijk drinken, een hese schrei, constipatie en een aanhoudende geelzucht. Bij lichamelijk onderzoek zijn naast een grote anterieure fontanel ook een umbilicale hernia (navelbreuk), een opgezwollen gezicht, macroglossia, een koude, gevlekte huid, een opgezette buik, een veralgemeende hypotonie, hypothermie en bradycardie op te merken. Sommige kinderen met CHT hebben ook een opgezwollen schildklier.

Transiënte CHT kan veroorzaakt worden door maternale en neonatale factoren. Maternale factoren zijn ondermeer medicatie, transplacentale thyreotropine receptor blokkerende antilichamen en blootstelling aan jooddeficiëntie of -overvloed. Neonatale factoren aan de andere kant zijn neonatale joodoverload (door joodhoudende antiseptica of contrastmiddelen).

Permanente CHT wordt in 85% van de gevallen veroorzaakt door een schildklierdysgenese. In de andere 15% van de gevallen is er een aangeboren afwijking in de productie van het schildklierhormoon, ook wel dyshormonogenese genoemd, of meer zeldzaam, een defect in het transport, het metabolisme of de actie van de thyroxine.

Er bestaan drie vormen van thyreoïddysgenese: ectopie, athyreosis en hypoplasia. Ectopie komt voor in 2/3 van de gevallen, vooral bij meisjes met meestal een ligging onder de tong. Athyreosis refereert naar de volledige afwezigheid van schildklierweefsel. Athyreosis en hypoplasie van de schildklier zijn verantwoordelijk voor de resterende 1/3.



Opsporen en diagnostiek

De opsporing van congenitale hypothyreoïdie gebeurt op basis van een immuunassay, waarbij het niveau van het thyreotropine (thyroid stimulating hormoon (TSH)) wordt bepaald op een gedroogde bloedspotje op een filterpapiertje. De TSH-afkapwaarde is $> 15 \mu\text{U/ml}$. Bij een TSH resultaat tussen ≥ 15 en $\leq 40 \mu\text{U/ml}$ wordt een controle bloedkaartje via de post gevraagd. Bij een resultaat boven $40 \mu\text{U/ml}$ wordt de behandelende arts telefonisch verwittigd voor de uitvoering van een controle bloedkaartje, maar ook voor een bloedafname voor de dringende bepaling van het TSH, het vrije thyroxine (FT4), het thyroglobuline en TSH receptor antistoffen. Bij elke bevestigde hypothyreoïdie of aanhoudende TSH verhoging wordt aangeraden om tenminste een echografie en/of isotopenscan voor de lokalisatie van de schildklier uit te voeren naast het bepalen van een skeletleeftijd. Een TSH $\geq 40 \mu\text{U/ml}$ in het bloedspotje is een indicatie voor het dringend opstarten van een behandeling met thyroxine.

De bevestiging van de diagnose en de opstart van de behandeling gebeurt best in een centrum met expertise in kinderendocrinologie.

Voor prematuren en zieke neonati wordt TSH bepaald in een derde bloedstaal 2-4 weken postpartum daar er een late TSH-stijging kan voorkomen als gevolg van immaturiteit van de hypothalamo-hypofysaire as (zie procedure prematuren).

Behandeling en opvolging

L-thyroxine dient onder tabletvorm te worden toegediend. De medicatie kan niet tezamen ingenomen worden met sojamelk, ijzer of calciumpreparaten, daar dit leidt tot een verminderde absorptie van het thyroxine. De opvolging gebeurt best in overleg met een centrum met expertise in kinderendocrinologie. Bij een eutopische schildklier en afwezige genetische oorzaak dient best op de leeftijd van 3 jaar of eerder bij lage thyroxine dosering, de permanentie van de hypothyreoïdie nagegaan te worden door een herbepaling van de schildkliertesten (TSH, FT4 en thyroglobuline) uit te voeren een maand na het stoppen van de thyroxine behandeling.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoeningen

Onbehandeld of laattijdig behandeld leidt congenitale hypothyreoïdie tot irreversibele motorische en mentale handicap. Bij de meeste pasgeborenen met een congenitale hypothyreoïdie zijn de klinische symptomen onopvallend. Indien er toch symptomen zijn, zijn deze zeer specifiek zoals bewegingsarmoede, hypotonie, aanhoudende geelzucht, waardoor de klinische diagnose laattijdig gesteld wordt.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van een immuunassay is een betrouwbare, praktisch haalbare en relatief betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermindert effectief het risico op neurologische sequellen, waardoor de levenskwaliteit van een gezonde persoon bekomen kan worden.



1.2 Congenitale bijnierschorshyperplasie

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH) bedraagt 1,55:10.000 pasgeborenen of 8-9/jaar.

Verloop van de ziekte

Congenitale bijnierschorshyperplasie wordt veroorzaakt door een enzymstoornis in de hormonenproductie in de bijnierschors, waar zowel cortisol, aldosterone en de bijnierandrogenen geproduceerd worden. Congenitale bijnierschorshyperplasie wordt in ruim 95% van de gevallen veroorzaakt door een defect in het enzym steroid-21-hydroxylase (CYP21). De tweede belangrijkste oorzaak is een defect in het enzym steroid-11-hydroxylase (CYP11). Als gevolg van het tekort aan cortisol leidt de overdreven ACTH afgifte tot een continue stimulering van de bijnierschors, waardoor de bijnier zal vergroten (bijnierschorshyperplasie) en een overmaat aan androgenen zal produceren.

Bij meisjes ontstaat door de overmaat aan androgenen een virilisatie of “vermannelijking” van de uitwendige geslachtsorganen tijdens de foetale ontwikkeling. De vermannelijking kan zo uitgesproken zijn dat meisjes met deze hormonale stoornis aanvankelijk verkeerdelijk als jongens aanzien worden. Congenitale bijnierschorshyperplasie is de meest frequente onderliggende oorzaak van ambigue genitaliën bij pasgeborene meisjes. Jongens vertonen weinig klinische tekens bij de geboorte, behalve soms een eerder grote penis en donkere pigmentatie van het scrotum. In 30-60% van de gevallen wordt de diagnose bij het klinisch onderzoek van de pasgeborene gemist. De overmaat van androgenen veroorzaakt in de volgende maanden het optreden van schaambeharing en een versnelde lengtegroei en botuitrijping met het risico voor kleine gestalte op volwassen leeftijd, zeker bij laattijdige detectie en een niet adequate behandeling.

Zowel jongens (70-90%) als meisjes (40-50%) lopen door het tekort aan aldosterone een risico op ernstig urinair zoutverlies, vanaf de tweede levensweek. Mede door het optreden van braken en minder eetlust zal snel uitdroging, hypotensie en zelf shock optreden. Het tekort aan cortisol geeft aanleiding tot slecht drinken, braken, mindere tonus en het optreden van hypoglycemie. Deze “acute bijniercrisis” kan fataal aflopen, zeker indien geassocieerd aan ernstige hypoglycemie en hyperkaliëmie. De kinderen die deze crisissen overleven, kunnen ernstige hersenbeschadiging oplopen.

Opsporing en diagnostiek

De opsporing voor CAH berust op de bepaling op het bloedkaartje van 17-alfa-hydroxyprogesterone (17-OHP), dat sterk stijgt als gevolg van de enzymstoornissen 21- en 11-hydroxylase. De bepaling gebeurt op basis van een immunochemische methode via een fluorometer.

Voor de leeftijd van 2 dagen is de waarde van 17-OHP verhoogd als gevolg van het geboorteprocés. Ook bij zieke pasgeborenen dient men rekening te houden met verhoogde waarden als gevolg van de stressrespons. 17-OHP kan bij pasgeborenen met CAH verlaagd zijn door een bloedtransfusie en door corticoïden die prenataal werden toegediend om de longrijping te beïnvloeden. Deze pasgeborenen dienen een tweede bepaling te ondergaan twee weken postpartum.



De interpretatie van de analyseresultaten is gebaseerd op zwangerschapsduur (in weken) en een afnamedatum **48-96 uur postpartum**:

17-OHP (nmol/l bloed)					
ZW duur		25-54	55-104	105-199	≥200
≤33 +0		negatief	negatief	negatief	dubieus
33+1 35+0	t/m	negatief	dubieus	dubieus	afwijkend
35+1 36+0	t/m	negatief	dubieus	afwijkend	sterk afwijkend
≥36+1		dubieus	afwijkend	sterk afwijkend	sterk afwijkend

Bij prematuren blijft de melding bij het resultaat belangrijk: prematuriteit kan aanleiding geven tot vals-positieven bij deze analyse (zie ook punt 4.3.).

Geboortegewicht wordt best niet gebruikt voor de interpretatie van 17-OHP omdat laag geboortegewicht of dysmaturiteit geen invloed heeft op uitrijpingsstoornissen van het sterolmetabolisme.

De diagnose berust op het terugvinden van een verhoogd 17-OHP bij een 21-hydroxylase deficiëntie en een verhoogd 11-deoxycortisol bij een 11-hydroxylase deficiëntie. In urgentie dient een bepaling van de serum electrolyten (verlaagd natrium, verhoogd kalium, verlaagd bicarbonaat) en het bloedglucose te worden uitgevoerd. Bij ambigue genitaliën en zeker bij het niet terugvinden van testes bij het lichamelijk onderzoek dient in urgentie een geslachtschromosoom bepaling door FISH te worden uitgevoerd ter uitsluiting van een volledige virilisatie van een meisje.

Wanneer de toestand van de zuigeling vrij stabiel is en er geen risico voor een levensbedreigende shock bestaat, kan bij twijfel of bij een geringe 17-OHP verhoging en in een dienst voor kinderendocrinologie, een ACTH of corticotropin stimulatietest uitgevoerd worden om een onderscheid te maken tussen een vals-verhoogd 17-OHP en een onderliggend enzymdefect.

Behandeling

De behandeling bestaat in het toedienen van hydrocortisone en ingeval van geassocieerd zoutverlies, van fludrocortisone en zoutsupplementen. Bij een niet-urgente presentatie is de initiële dosering van hydrocortisone 3 x 5 mg/dag en van fludrocortisone 100 µg in 1 à 2 keer.

De behandeling dient opgevolgd in een dienst voor kinderendocrinologie.

Correctie van externe genitaliën bij meisjes wordt best uitgevoerd in een expertisecentrum voor kinderen met een geslachtsontwikkelingsstoornis, waar niet alleen de nodig chirurgische expertise maar ook een multidisciplinaire aanpak (inclusief psychologische ondersteuning) beschikbaar is.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Door overproductie van mannelijke hormonen door de bijnierschors treedt milde tot ernstige virilisatie of vermannelijking van de uitwendige geslachtsorganen van meisjes op, met ambigue genitaliën tot gevolg, die problemen kunnen geven bij het toekennen van het geslacht. In de tweede levensweek kan een ernstige, levensbedreigende shock optreden als gevolg van het overmatig zout- en vochtverlies.

////////////////////////////////////

Doel van de vroegtijdige opsporing van deze aandoening is dan ook het voorkomen van overlijden tijdens een “bijniercrisis” en het mogelijk maken van een vroege correcte geslachtstoewijzing.

De screening is efficiënt en goedkoop. Er is aanvullende diagnostiek beschikbaar. De behandeling door suppletie met hydrocortisone en fludrocortisone voorkomt overlijden en hersenbeschadiging.

Genetica

Beide enzymdefecten bij CAH worden autosomaal recessief overgeërfd (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).

Mutatie analyse van de pasgeborene en beide ouders is noodzakelijk voor de genetische bevestiging van de diagnose. Genetisch onderzoek van oudere kinderen binnen hetzelfde gezin (zelfs indien nog asymptomatisch) is noodzakelijk.



2. Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat

2.1 Congenitale hypothyreoïdie

Methode

Congenitale Hypothyreoïdie (CHT) wordt door verhoogde concentraties van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) in het bloed opgespoord.

De gebruikte methode is een immunometrische test met 2 monoclonale antilichamen gericht tegen twee verschillende epitopen op het TSH-eiwit. Eén monoclonaal antilichaam is gebonden op de bodem van de 96 *well* plaat, waardoor het complex niet weggespoeld kan worden. Het andere antilichaam draagt een molecule die fluoresceert. De hoeveelheid fluorescentie is recht evenredig met de concentratie TSH.

De afkapgrens wordt gelegd op 15 mU/l totaal bloed (naar de richtlijnen van de European Endocrinology Working Group on Screening of CHT, ISN meeting, Stockholm, september 1999).

Validatie

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay variatie alsook intra-day and inter-day, bedragen respectievelijk minder dan 10%. De sensitiviteit is 97,6%; de specificiteit is 99,97%.

Binnen elke *run* wordt de hoeveelheid TSH in het bloedstaal berekend aan de hand van een standaard curve bestaande uit 6 verschillende concentraties, die in dubbel worden geanalyseerd. Voor de calibratie worden twee verschillende concentraties van TSH gedoseerd. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat in het dubbel.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door de deelname aan internationale kwaliteitscontrole programma's van het Center of disease control and prevention (CDC), eventueel NEQAS en het Referenzinstituut für Bioanalytik (Rfb). Dit zijn zowel kwantitatieve als kwalitatieve controles met een frequentie van drie tot viermaal per jaar.

De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

Controle onderzoek na afwijkend resultaat

- Bij een resultaat tussen ≥ 15 en < 25 mU/l totaal bloed wordt een controle bloedkaartje gevraagd via de post.
- Bij een resultaat tussen ≥ 25 en < 40 mU/l wordt dringend een controle bloedkaartje gevraagd.
- Bij een resultaat tussen ≥ 40 mU/l wordt de behandelende arts telefonisch verwittigd door de arts (endocrinoloog) verbonden aan het centrum en wordt naast een controle bloedkaartje aangeraden om de diagnostiek voor congenitale hypothyreoïdie in gang te zetten (serum schildkliertesten TSH en vrij T₄, TBG en schildklierantilichamen) en dringend een behandeling met schildklierhormoonsubstitutie in te stellen).



Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
≥ 15 - < 25 mU/l	Afwijkend/dubieus	Controle-bloedkaartje
≥ 25 - < 40 mU/l	Afwijkend	Dringend controle-bloedkaartje
≥ 40 mU/l	Zeer afwijkend	Dringend schildkliertesten op serum en opstarten van behandeling met schildklierhormoon-substitutie indien laag vrij T4

Wanneer een controle-bloedkaartje afgenomen is, voert het screeningslaboratorium van het screeningscentrum een controletest (recall) in duplo uit.

Bij elke hypothyreoïdie wordt aangeraden om tenminste een echografie of isotopenscan voor de lokalisatie van de schildklier uit te voeren naast het bepalen van een skeletleeftijd (botkernen ter hoogte van de knieën en de enkels). De bevestiging van de diagnose en de opstart van de behandeling gebeurt best in overleg met een centrum met expertise in kinderendocrinologie.

Voor prematuren wordt het volgende bij het resultaat vermeld : “Dit resultaat kan vals-negatief zijn als gevolg van immaturiteit van de hypothalamo-hypofysaire as”.

Er kan overwogen worden om bij de moeder eveneens een evaluatie van de werking van de schildklier te doen.



2.2 Congenitale bijnierschorshyperplasie

Methode

Congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH) wordt opgespoord door een verhoogde 17-hydroxyprogesterone concentratie te detecteren.

De gebruikte methode is een kwantitatieve immunometrische test met polyclonale antilichamen. De methode is gebaseerd op de competitie tussen gelabeld 17-OHP en het 17-OHP aanwezig in het staal voor een beperkte aantal bindingsplaatsen op 17-OHP specifieke polyclonale antilichamen. De hoeveelheid gelabeld, en dus gemeten, 17-OHP is omgekeerd evenredig met de 17-OHP concentratie in het staal.

De afkapgrens wordt aangepast rekening houdend met de zwangerschapsduur en de afnamedatum van het bloedkaartje.

De specificiteit bedraagt 99,1 - 99,4%. Er is een kruisreactie met andere steroïdhormonen. Deze interferentie wordt hoofdzakelijk gezien bij prematuren (70% van vals-positieven) door leverimmaturiteit, een onrijpe bijnierschors met overproductie van 15- β -hydroxylatie steroïden en het 17-hydroxypregnenolone, en een verminderde nierfunctie. Hiervoor wordt de afkapgrens aangepast aan de zwangerschapsduur.

De afkapgrens wordt gelegd voor voldragen pasgeborenen op 25 nmol/l totaal bloed bij een afname tussen 48-96 uur (naar de richtlijnen van de literatuur en het RIVM Nederland). Voor prematuren worden de afkapwaarden bepaald aan de hand van de zwangerschapsduur:

17-OHP (nmol/l bloed)					
ZW duur	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
$\leq 33 +0$	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	dubieus	dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	sterk afwijkend
$\geq 36+1$	negatief	dubieus	afwijkend	sterk afwijkend	sterk afwijkend

Validatie

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay variatie alsook intra-day and inter-day, bedragen respectievelijk minder dan 10%.

17-OHP is stabiel gedurende 21 dagen op het bloedkaartje indien bewaard bij kamertemperatuur.

Binnen elke *run* wordt de hoeveelheid 17-OHP in het bloedstaal berekend aan de hand van een standaard curve bestaande uit 6 verschillende concentraties, die in dubbel worden geanalyseerd. Voor de calibratie worden drie verschillende concentraties van 17-OHP gedoseerd in dubbel. Dit gebeurt op dagdagelijkse basis en binnen elke plaat in het dubbel.

Kwaliteitscontrole wordt gewaarborgd door de deelname aan internationale kwaliteitscontrole programma's van het Center of disease control and prevention (CDC), Reference Institute for

////////////////////////////////////

Bioanalytics (Rfb) en Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). Dit zijn zowel kwantitatieve als kwalitatieve controles met een frequentie van drie tot viermaal per jaar.

De beperkingen van deze techniek bevinden zich ook op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals positieve of vals negatieve resultaten.

Deze test is gevoelig voor contaminatie met bepaalde externe factoren: antiseptica, handcrèmes, enz. Deze kunnen aanleiding geven tot vals positieve testen. Ook het gebruik van bloed dat afgenomen werd in een EDTA-tube leidt tot vals-positieve resultaten. De bepaling wordt ook beïnvloed door een bloedtransfusie.

Controle onderzoek na afwijkend resultaat

- Bij een resultaat tussen ≥ 25 en ≤ 75 nmol/l wordt een controle-bloedkaartje via de post gevraagd.
- Bij een resultaat boven 75 nmol/l wordt de behandelende arts telefonisch verwittigd en wordt er dringend een controle bloedkaartje gevraagd, naast klinisch onderzoek van de baby (inclusief gewichtsevolutie) en eventueel controle van het serum ionogram.

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
>25 - ≤ 75 nmol/l	Afwijkend	Controle bloedkaartje
> 75 nmol/l	Sterk afwijkend	Dringende controle-bloedkaartje en doorverwijzing voor bijkomende onderzoeken (klinisch, ionogram)

De waarden voor 17-OHP worden gecorrigeerd naar zwangerschapsduur.

Bij prematuren wordt 17-OHP alleen bepaald op staal, afgenomen 72 uur na de geboorte.

De interpretatie van de analyse resultaten is gebaseerd op zwangerschapsduur (in weken) en staalafname **48-96 uur postpartum**:

17-OHP (nmol/l bloed)				
ZW duur	0-24	25-75	76-199	≥ 200
$\leq 33 +0$	Negatief	Negatief	Dubieus	Dubieus
33+1 t/m 35+0	Negatief	Negatief	Dubieus	Afwijkend
35+1 t/m 36+0	Negatief	Negatief	Afwijkend	Sterk afwijkend
$\geq 36+1$	Negatief	Dubieus	Sterk afwijkend	Sterk afwijkend

Bij prematuren blijft de melding bij het resultaat belangrijk: prematuriteit kan aanleiding geven tot vals-positieven bij deze analyse.

Geboortegewicht zou best niet gebruikt worden voor de interpretatie van 17-OHP, daar laag geboortegewicht of dysmaturiteit geen invloed heeft op uitrijpingsstoornissen van het sterolmetabolisme.



De behandeling van een congenitale bijnierschorshyperplasie gebeurt bij voorkeur in een centrum voor kinderendocrinologie.

