

De ziekte van Addison als eerste uiting van tuberculose

Addison's disease as presenting symptom of infection with *M. tuberculosis*

Dr. D. van de Wetering¹, dr. M.G.A. van Vonderen², A. Al Moujahid³, H. Pasma⁴, L.J.M. de Heide⁵

Samenvatting

De ziekte van Addison als gevolg van bilaterale tuberculeuze adrenalitis is een zeldzame aandoening. Hier beschrijven wij twee patiënten die zich presenteerden met de ziekte van Addison als eerste uiting van tuberculose.

(Tijdschr Infect 2015;10(4):113-5)

Summary

Addison's disease due to primary isolated bilateral tuberculous adrenalitis is a rare clinical entity. Here we describe two patients whose presenting symptom of tubercular infection was adrenal insufficiency.

Inleiding

In het originele artikel dat Thomas Addison in 1855 publiceerde, beschreef hij de klinische beelden en de uitkomsten van de autopsie van elf patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie.¹ Bij zes van deze patiënten bleek er sprake van tuberculose. Bilaterale destructie van de bijniere door tuberculose is een bekende oorzaak van de ziekte van Addison, maar wordt tegenwoordig voornamelijk nog gezien in derdewereldlanden en in hivgeïnfecteerde mensen. De ziekte van Addison als presenterend symptoom van tuberculose is echter uitzonderlijk; in de literatuur zijn enkele gevallen beschreven.² In dit artikel beschrijven wij twee patiënten met tuberculose, die zich presenteerden met de ziekte van Addison.

Ziektegeschiedenis

Patiënt A was een 66-jarige man van Nederlandse origine, die naar ons ziekenhuis werd verwezen, nadat tijdens zijn vakantie in Ierland de ziekte van Addison was gediagnosticeerd. In Ierland had hij het ziekenhuis bezocht in verband met vermoeidheid, gewichtsverlies en duizeligheid. Hij had geen pulmonale klachten, last van nacht-

zweeten of koorts. Zijn familieanamnese was behoudens diabetes mellitus negatief voor auto-immuunziekten. Bij presentatie waren de bloedsuitslagen als volgt: natrium 130 mmol/l (136-146 mmol/l), kalium 4,7 mmol/l (3,5-5,1 mmol/l), kreatinine 112 µmol/l (59-104 µmol/l). De ochtend-cortisolwaarde was laag en het cortisol steeg niet na adrenocorticotroophormoon (ACTH)-stimulatie, duidend op bijnierschors insufficiëntie. De ACTH-concentratie werd helaas niet bepaald. Na het starten van hydrocortisonsubstitutie kwam hij aan in gewicht en verdwenen zijn klachten.

Bij presentatie in ons ziekenhuis was zijn natrium 131 mmol/l (135-145 mmol/l), waarop 9-alpha-fludrocortison werd toegevoegd aan zijn medicatie. Bij navraag meldde hij dat hij tijdens de lagerschoolperiode een positieve tuberculine-huidtest heeft gehad. De destijds gemaakte thoraxfoto zou niet afwijkend zijn geweest. Hij was nooit voor tuberculose behandeld. Bij lichamelijk onderzoek viel een gebronsde huid op, meest prominent zichtbaar in zijn handlijnen. Daar auto-immuunadrenalitis de meest voorkomende oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie in het westen is, werd auto-immuunserologie ingezet.

¹internist-infectioloog i.o., afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden ²internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden ³arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Izore, Centrum voor Infectieziekten Friesland, Leeuwarden ⁴longarts, afdeling Longziekten, Medisch Centrum Leeuwarden, Nederland ⁵internist, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden. Correspondentie richten aan: dr. D. van de Wetering, huidige functie: fellow Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, Groningen, wetering@hotmail.com.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bijnierschorsinsufficiëntie, tuberculose, ziekte van Addison.

Keywords: Addison's disease, adrenal insufficiency, tuberculosis.

Ontvangen 23 december 2014, geaccepteerd 3 juni 2015.

De anti-thyroperoxidase (TPO) en anti-pariëtale antilichamen waren positief, maar antilichamen tegen 21-hydroxylase werden niet gedetecteerd. Omdat met deze uitslagen de diagnose auto-immuunadrenalitis niet met zekerheid gesteld kan worden, werd een computertomografie (CT)-scan van zijn bijniereen aangevraagd, op zoek naar een alternatieve diagnose. Op de CT-scan werden bilateraal vergrote bijniereen met verkalkingen gezien (zie *Figuur 1*), hetgeen een infectieuze oorzaak suggereerde. Hierop werd diagnostiek naar syfilis, hiv en tuberculose ingezet. Serologie op syfilis en hiv waren negatief. Zowel de tuberculine-huidtest als de interferon-gamma release assay (QuantiFERON®-TB Gold) waren positief. Omdat de verdenking op tuberculose als oorzaak van de bijnierschorsinsufficiëntie sterk was, werd besloten een CT-geleide punctie van de rechterbijnier te verrichten. In het aspiraats was middels een polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR) *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA aantoonbaar. De kweken op *M. tuberculosis* bleven negatief, mogelijk als gevolg van het weinige materiaal dat werd verkregen. De thoraxfoto toonde geen aanwijzingen voor (doorgemaakte) tuberculose. Omdat een actieve tuberculose-infectie hiermee niet uit te sluiten was werd besloten als zodanig te behandelen met tuberculostatica gedurende zes maanden. De dosering van de hydrocortison tijdens de behandeling werd verdubbeld in verband met de versnelde afbraak van hydrocortison, als gevolg van rifampicine-geïnduceerde enzyminductie in de lever. Concluderend was er sprake van de ziekte van Addison als gevolg van destructie van beide bijniereen door infectie met *M. tuberculosis*, zonder dat wij aanwijzingen vonden voor betrokkenheid van andere organen.

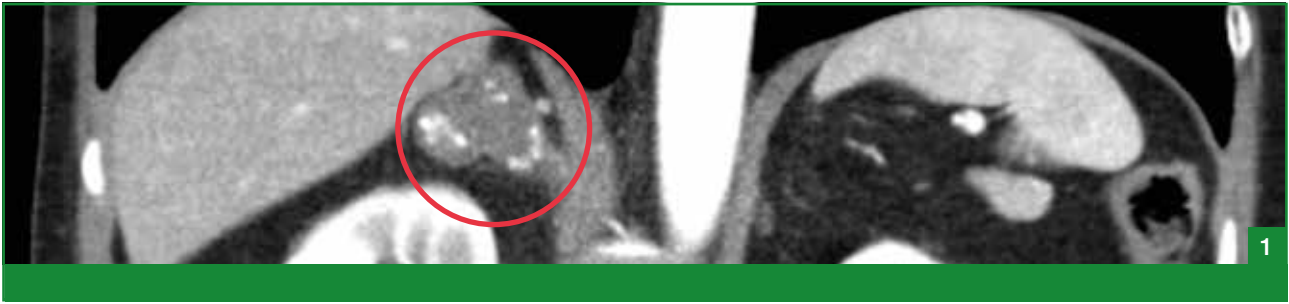
Patiënt B, een 51-jarige Nederlandse man, werd naar de dermatoloog verwezen in verband met onverklaarde hyperpigmentatie van zijn handlijnen, littekens en genitaliën. Hij vertelde ongewild acht kilogram te zijn afgevallen. Hij had geen last van malaise, anorexie of orthostatische hypotensie. Hij rookte 20 sigaretten per dag, maar had geen last van hoesten of kortademigheid. Ook had hij geen last van nachtzweeten of koorts. Behoudens een vakantie op een resort in Turkije 2 jaar hiervoor, was hij nooit in het buitenland geweest. Bij lichamelijk onderzoek had hij een bloeddruk van 150/90 mmHg zonder orthostatische hypotensie. Behoudens de hyperpigmentatie werden er geen afwijkingen opgemerkt bij lichamelijk onderzoek. Het bloedonderzoek toonde de volgende uitslagen: CRP 11 mg/L (<10), hemoglobine 10,5 mmol/L (8,0-10,6), WBC $7,5 \times 10^9$ /L (4-11) met een normale differentiatie, natrium 139 mmol/L

(135-149), kalium 4,7 mmol/L (3,5-4,5), ochtend cortisol 229 µmol/L (140-550), ACTH 224 pmol/L (<11). Autoantilichamen tegen 21-hydroxylase waren negatief. De aldosteron- en renineconcentratiewaarden waren normaal. In de 24-uursurine werden geen aanwijzingen gevonden voor een steroïdsynthesestoornis. Op de CT-scan werden beiderzijds vergrote bijniereen gezien, zonder aanwijzingen voor maligniteit of bloedingen. De longen waren niet afwijkend. Verder onderzoek werd niet verricht en hydrocortison werd gestart. Hierna kwam hij weer aan in gewicht. Drie jaar later werd een controle CT-scan van de bijniereen gemaakt, waarop behoudens enkele verkalkingen geen veranderingen werden waargenomen. Zes jaar na zijn initiële verwijzing kreeg hij last van een productieve hoest. De thorax foto toonde een infiltratieve afwijking in de linkerbovenkwab, met holtevorming. Er werd een broncho-alveolaire lavage verricht en in de spoelvoeistof werden zuurvaste staafjes gezien; de PCR verricht op dit materiaal toonde DNA van *M. tuberculosis*. De diagnose tuberculose werd gesteld, vermoedelijk een reactivatie van een eerdere primaire infectie waarbij de bijniereen betrokken waren. Behandeling met tuberculostatica werd gestart. In retrospectie presenteerde deze patiënt zich met een bijnierschorsinsufficiëntie, mogelijk als eerste uiting van tuberculose. Er werd geen bijnieraspiratie verricht om dit te bevestigen.

Discussie

Primaire bijnierschorsinsufficiëntie is een zeldzame aandoening met een geschatte prevalentie van 93 - 140 per miljoen mensen in de westerse wereld.³ Ten tijde van de ontdekking van het ziektebeeld was bilaterale bijnierschorsdestructie door infectie met *M. tuberculosis* de meest voorkomende oorzaak. Tegenwoordig is auto-immuunadrenalitis in 80-90% van de gevallen de oorzaak van primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Er zijn geen recente data beschikbaar over de incidentie van de ziekte van Addison als gevolg van tuberculose in de westerse wereld. Het feit dat de incidentie van tuberculose sterk gedaald is, doet vermoeden dat bijnierschorsinsufficiëntie secundair hieraan ook minder voor zal komen. In ontwikkelingslanden is tuberculose nog steeds de belangrijkste oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie.

Hoewel primaire tuberculeuze adrenalitis zeldzaam is, werd bij autopsie van 871 tuberculosepatiënten in een grote retrospectieve studie bij 52 (6%) betrokkenheid van de bijniereen gezien; bij 14 van deze 52 gevallen waren de bijniereen de enige bij de infectie betrokken organen.⁴ Helaas ontbraken de klinische gegevens bij deze studie. Het is bekend dat de bijniereen een voorkeurslokalisatie zijn voor infectie met *M. tuberculosis*,



Figuur 1. Coronale opname uit de CT-scan van patiënt A, waarop verkalkingen in de rechterbijnier (rode cirkel) zichtbaar zijn.

maar de pathogenese hiervan is vooralsnog onduidelijk. Voordat symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan, moet waarschijnlijk meer dan 90% van de bijnieren gedestruëerd zijn. De meeste gevallen van bijnierschorsinsufficiëntie worden dan ook pas 10-15 jaar na de initiële infectie gediagnosticeerd.⁵ Gedurende deze periode worden de bijnieren vaak onherstelbaar beschadigd. Na het starten van tuberculostatica, kan de bijnier herstellen, maar meestal gebeurt dit niet.^{6,7} De jonge leeftijd van patiënt A waarop hij aan tuberculose is blootgesteld en de calcificaties in de bijnieren suggereren een irreversibele destructie van de bijnieren. Het is daarom dan ook onwaarschijnlijk dat zijn bijnierfunctie zal herstellen na behandeling van de tuberculose.

In patiënt A vormden de vergrote bijnieren met calcificaties een aanwijzing voor de uiteindelijk gestelde diagnose. In patiënt B werden soortgelijke afwijkingen van de bijnieren waargenomen, die terugkijkend mogelijk het gevolg zouden kunnen zijn van tuberculose. Vergrote bijnieren worden vaak waargenomen ten tijde van actieve infectie, calcificaties worden vaker gezien in het kader van een uitgedoofde infectie.⁸⁻¹¹ Calcificaties in de bijnieren zijn suggestief voor infectie met *M. tuberculosis*; bij auto-immuunadrenalitis worden calcificaties zelden waargenomen.^{8,9} Calcificaties in de bijnieren kunnen ook worden gezien bij andere infecties zoals histoplasmose en coccidiomycose, carcinomen, metastasen en bloedingen. De afwezigheid van calcificaties sluit tuberculose niet uit. Met alleen een positieve tuberculine-huidtest of een positieve interferon-gamma release assay kan de diagnose tuberculoseadrenalitis niet worden gesteld, omdat auto-immuunadrenalitis en tuberculose tegelijkertijd kunnen voorkomen. Vita et al. beschrijven dertien patiënten met auto-immuun adrenalitis, waarvan zes patiënten ook aanwijzingen hadden voor een (extra-adrenale) infectie met *M. tuberculosis*.⁸ Bij patiënt A werd het bewijs voor adrenalitis ten gevolge van *M. tuberculosis* gesteld op basis van een positieve PCR op *M. tuberculosis* van het bijnieraspiraats. Bij patiënt B werd geen bijnieraspiratie verricht en werd de diagnose tuberculeuze adrenalitis

niet bewezen. Het klinische beloop en de afwijkingen zoals gezien op de beeldvorming zijn echter suggestief voor een (doorgemaakte) adrenalitis op basis van *M. tuberculosis*. Indien tuberculeuze adrenalitis bij de eerste presentatie had kunnen worden bevestigd, had door behandeling mogelijk de reactivatie van de tuberculose kunnen worden voorkomen.

Concluderend laten deze beide casus zien dat tuberculose nog steeds een oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie kan zijn in Nederland. Ook tonen zij het belang van het stellen van een diagnose bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie, en niet alleen te varen op de afwezigheid van symptomen en de suggestie van de meest waarschijnlijke (auto-immuun) oorzaak.

Referenties

1. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London: Warren & Son, 1855.
2. Liatsikos EN, Kalogeropoulou CP, Papathanassiou Z, et al. Primary adrenal tuberculosis: role of computed tomography and CT-guided biopsy in diagnosis. *Urol Int* 2006;76:285-7.
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.
4. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:633-9.
5. Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest* 2004;27:380-6.
6. Penrice J, Nussey SS. Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med J* 1992;68:204-5.
7. Nigam R, Bhatia E. Cortisol levels following therapy in tuberculous Addison's disease: results of long term follow up. *Natl Med J India* 2002;15:299.
8. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985;78:461-6.
9. Ma ES, Yang ZG, Li Y, et al. Tuberculous Addison's disease: morphological and quantitative evaluation with multidetector-row CT. *Eur J Radiol* 2007;62:352-8.
10. Huebener KH, Treugut H. Adrenal cortex dysfunction: CT findings. *Radiology* 1984;150:195-9.
11. Kelestimur F, Unlu Y, Ozesmi M, et al. A hormonal and radiological evaluation of adrenal gland in patients with acute or chronic pulmonary tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:53-6.