

KLINISCHE LES

De ziekte van Addison

PRIMAIRE BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE BIJ VOLWASSENEN

Maaïke Krikke, Marije ten Wolde en Natalie Smit

DAMES EN HEREN,

Bijnierschorinsufficiëntie is zeldzaam, maar levensbedreigend als het ziektebeeld niet tijdig herkend en behandeld wordt. Aan de hand van 3 ziektegeschiedenissen illustreren wij in dit artikel de diversiteit en algemeenheid van de klachten waarmee patiënten zich kunnen presenteren. Het gevaar van dergelijke algemene klachten is dat het ziektebeeld niet meteen herkend wordt.

Patiënt A, een 37-jarige man met een blanco voorgeschiedenis, werd door de huisarts ingestuurd naar de Spoedeisende Eerste Hulp (SEH) in verband met syncope na klachten van duizeligheid die al een week bestonden. Hij voelde zich koortsig, kreeg last van obstipatie en had gebraakt. In de 2 maanden daarvoor was hij 12 kg afgevallen. De eetlust en voedselinname waren matig.

Bij binnenkomst zagen wij een grauwe, magere man met een bloeddruk van 97/69 mmHg, een polsfrequentie van 110 slagen/min en een temperatuur van 36,9 °C. De uitslagen van het bloedonderzoek toonden een nierinsufficiëntie, een lichte hyponatriëmie en een hoog-normale kaliumconcentratiewaarde (tabel 1). Aanvankelijk werden deze afwijkingen geduid als dehydratie op basis van gastro-intestinaal vochtverlies bij braken. Patiënt werd in ons ziekenhuis opgenomen op de afdeling Interne geneeskunde.

Ondanks adequate infusie van vocht in de vorm van NaCl-oplossing persisteerde de hypotensie met een lichte tachycardie. De nierinsufficiëntie herstelde wel. Patiënt had een opvallende hyperpigmentatie van romp, gelaat en bovenste extremiteiten, die hij aanvankelijk weet aan zijn zonvakantie 3 maanden eerder. Deze combinatie van verschijnselen deed denken aan een primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Deze diagnose werd bevestigd door een afwezige cortisolrespons bij een ACTH-stimulatie-test (figuur 1) en een sterk verhoogde ACTH-concentratie.

Auto-antistoffen tegen de bijnierschors waren niet aantoonbaar. Op de CT-scan van het abdomen waren kleine bijnieren te zien. Hoewel auto-antistoffen niet aantoonbaar waren, paste deze bevinding bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Na behandeling met glucocorticoiden (hydrocortison, initieel 100 mg 3 dd i.v., later per os 10 mg nuchter, 5 mg 's middags en 5 mg rond het avondeten) en later mineralocorticoiden (fludrocortison 100 µg

Flevoziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Almere.

Drs. M. Krikke, arts-assistent interne geneeskunde; drs. N. Smit, internist-endocrinoloog; dr. M. ten Wolde, internist.

Contactpersoon: drs. m.krikke@umcutrecht.nl.

TABEL 1 Uitslagen van het laboratoriumonderzoek bij patiënten A, B en C

bepaling	patiënt A	patiënt B	patiënt C		referentiewaarden
			1e bezoek	2e bezoek	
natrium	131	139	127	122	135-147 mmol/l
kalium	4,9	4,6	4,3	6,6	3,5-5,0 mmol/l
creatinine	190	76	64	-	50-95 µmol/l
ureum	17	-	8,2	-	2,0-7,5 mmol/l
glucose	5	-	2,6	-	4,0-7,8 mmol/l
CRP	4,8	-	3	-	0-10 mg/l
cortisol	197	90	< 30	-	150-700 nmol/l
ACTH	> 1250	1039	-	-	< 46 ng/l
aldosteron	< 0,03	-	-	< 0,03	< 0,64 nmol/l
renine	3,9	-	-	36	< 7,49 ng A1/ml/h
antistoffen tegen bijnierschors	negatief	negatief	-	positief	negatief

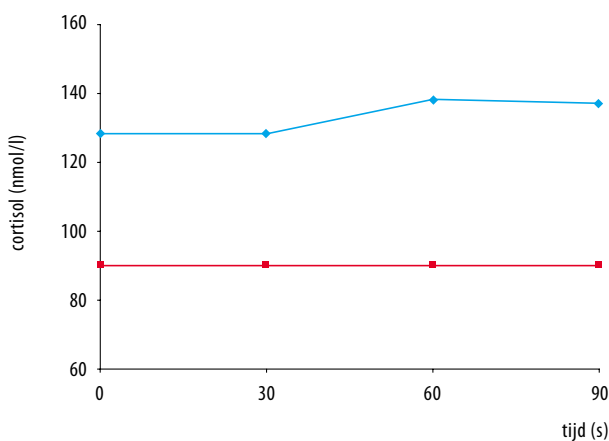
1 dd) knapte patiënt vlug op. Deze suppletie is gedurende het verdere leven noodzakelijk.

Patiënt B, een 41-jarige man die werkzaam was als sportleraar, had sinds 6 jaar een 'late onset auto-immune diabetes of the adult' (LADA) die de laatste 2 jaar lastig te reguleren was. In verband met herhaaldelijk optredende hypoglykemieën bezocht hij zeer frequent de polikliniek Interne Geneeskunde van ons ziekenhuis. Afgezien van de diabetes mellitus was zijn voorgeschiedenis blanco. Een diagnostische meting met een glucose-

sensor bevestigde dat hij veelvuldig hypoglykemieën had. Daarop werd voor een subcutane insulinepomp gekozen. Dit leek aanvankelijk stabielere bloedglucosewaarden te geven; de dosering insuline werd geleidelijk verlaagd. Ondanks dat bleek hij na 6 maanden nog steeds last te hebben van sterk wisselende bloedglucoseconcentraties, wat patiënt sterk belemmerde in zijn werk. Verder kreeg hij toenemende klachten van somberheid, lusteloosheid, gewichtsverlies (4 kg), diarree, misselijkheid en vermoeidheid. Deze werden geduid als passend bij een depressieve aanpassingsstoornis bij zijn chronische ziekte.

In de daaropvolgende maanden kreeg patiënt zo'n donkere huidskleur, dat hij hierover zelfs op straat werd aangesproken. Tijdens de volgende poliklinische controle viel deze huidskleur ook op. Wegens het vermoeden van primaire bijnierschorsinsufficiëntie werd verder onderzoek gedaan. Bij lichamelijk onderzoek was de bloeddruk 100/70 mmHg; patiënt vertoonde geen tekenen van orthostase. Bij het bloedonderzoek waren de natrium- en kaliumwaarden niet afwijkend (zie tabel 1). Een ACTH-stimulatietest liet geen cortisolrespons zien (zie figuur 1). Later bleek ook de ACTH-concentratie sterk verhoogd te zijn. Deze bevindingen bevestigden de diagnose 'primaire bijnierschorsinsufficiëntie'. Er werden geen antistoffen tegen de bijnierschors aangetoond.

Een CT-scan van het abdomen liet kleine bijniere zien. Nadere diagnostiek naar auto-immunziekten die aan primaire bijnierschorsinsufficiëntie gerelateerd kunnen zijn, liet geen afwijkingen zien. Patiënt werd voor de bijnierschorsinsufficiëntie behandeld met hydrocortison (dagschema: 10-5-5 mg) en fludrocortison (100 µg 1 dd). Daarmee knapte hij goed op; zijn bloedglucosewaarden



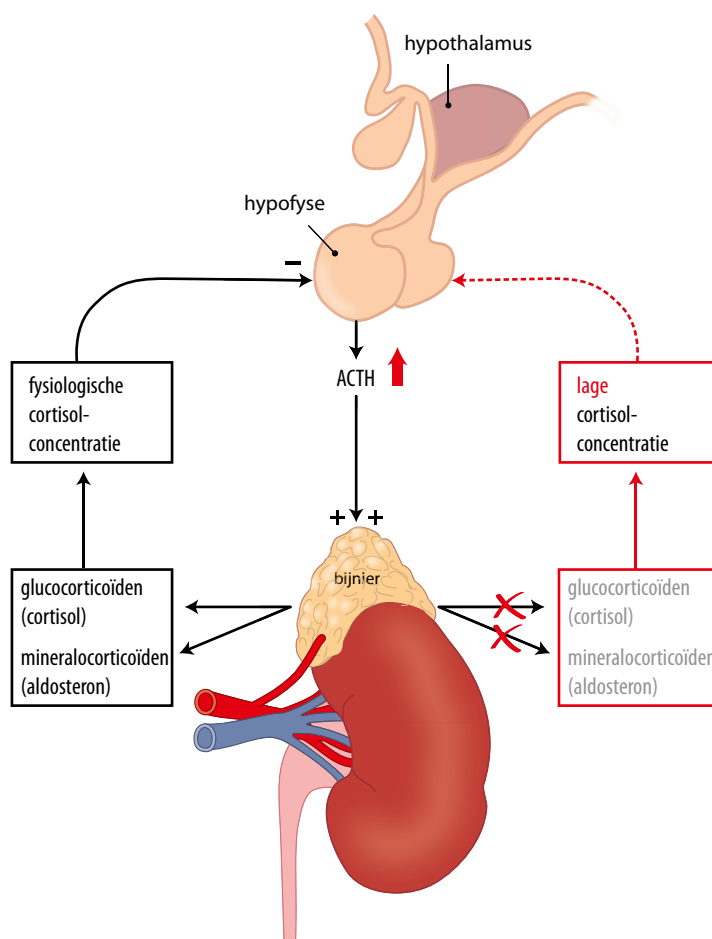
FIGUUR 1 Respons van patiënt A (—) en patiënt B (—) op intraveneuze toediening van 250 µg synthetisch ACTH. Beide patiënten toonden een minimale toename van de cortisolconcentratie; bij een normale respons op de ACTH-stimulatietest stijgt de cortisolconcentratie tot boven de 550 nmol/l.

waren aanzienlijk beter te reguleren en de depressieve klachten verdwenen.

Patiënt C, een 27-jarige vrouw die bekend was met auto-immuun hypothyreoïdie, werd in ons ziekenhuis opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde wegens algehele zwakte en een hypoglykemie na een periode van misselijkheid en braken. De hypoglykemie (glucoseconcentratie: 2,6 mmol/l) was vastgesteld door de dienstdoende huisarts, die vervolgens glucagon had toegediend. Op de SEH van ons ziekenhuis was de glucoseconcentratie genormaliseerd. Uit de anamnese bleek dat zij in het afgelopen jaar veelvuldig had gevast en daarmee 20 kg was afgevallen. Haar lichaamsgewicht was hierna 73 kg met een BMI van 23 kg/m². De bloeddruk was 109/70

mmHg met een polsfrequentie van 70 slagen/min. Laboratoriumonderzoek toonde een lichte nierinsufficiëntie en hyponatriëmie, die geïdentificeerd werden als passend bij dehydratie op basis van gastro-intestinaal vochtverlies. Aangezien patiënte vlot herstelde, er geen hypoglykemieën meer optraden en de natriumconcentratie in serum snel normaliseerde, beschouwde men de periode van vasten en braken als een verklaring voor de hypoglykemie. Patiënte werd in goede conditie naar huis ontslagen.

Enkele dagen later kwam patiënte opnieuw met klachten van misselijkheid, braken en algehele malaise naar de SEH. Zij maakte een suffe indruk en had een bloeddruk van 109/78 mmHg, een polsfrequentie van 94 slagen/min en koude acra; haar lichaamstemperatuur was niet



FIGUUR 2 Schematische weergave van de hypofyse-bijnieras onder fysiologische omstandigheden (links) en bij een primaire bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison, rechts). Onder normale omstandigheden stimuleert ACTH de productie van corticosteroiden in de bijnier. Door uitval van de bijnierfunctie daalt de cortisolconcentratie, met als gevolg dat de ACTH-productie door de hypofyse stijgt.

TABEL 2 Symptomen en bevindingen bij patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie, met hun prevalentie^{3,5,7}

symptoom of bevinding	prevalentie (%)
algehele malaise, moeheid	100
anorexie, gewichtsverlies	100
gastro-intestinale klachten, waaronder misselijkheid, braken en buikpijn	30-90
hyperpigmentatie	90
hypotensie	85
hyponatriëmie	85
hyperkaliëmie	65
koorts	60
hypoglykemie	30-50
psychische klachten, waaronder depressie en psychose	20-40
zouthonger	15

afwijkend (36,4 °C). Op dat moment had zij een ernstige hyponatriëmie en hyperkaliëmie (zie tabel 1). De basale cortisolconcentratie bleek onder de detectiegrens van de apparatuur te liggen, evenals de aldosteronconcentratie; deze bevindingen pasten bij een addisoncrisis.

Terugblikkend vertelde patiënte dat zij al jaren de dermatoloog bezocht voor een donkerder wordende huid, donkere handlijnen en donker tandvlees. In verband met zouthonger at patiënte dagelijks een limoen doordrenkt met zout.

Bij aanvullend onderzoek werden bij haar antistoffen tegen de bijniereen aangetoond. Nadere diagnostiek bracht geen andere, gerelateerde auto-immuunziekten aan het licht. Na behandeling met hydrocortison (dag-schema: 10-5-5 mg) en fludrocortison (100 µg 1 dd) had patiënte geen klachten meer van hypoglykemieën; haar gewicht is weer langzaam gestegen met 25 kg. De zouthonger verdween niet in zijn geheel verdwenen, deels door inadequaat gebruik van fludrocortison. De hydrocortison en fludrocortison zal zij levenslang moeten gebruiken.

BESCHOUWING

Deze 3 casussen laten uiteenlopende presentaties van hetzelfde ziektebeeld zien: primaire bijnierschorsinsufficiëntie op basis van atrofie van de bijnier ten gevolge van een auto-immuunadrenalitis, kortweg de ziekte van Addison genoemd. Patiënt A presenteerde zich met syncope en gewichtsverlies, patiënt B met een niet te reguleren diabetes en patiënt C met een spontane hypoglykemie bij misselijkheid en braken. Later vertoonden patiënten A en C een acute addisoncrisis en patiënt B een chroni-

sche bijnierschorsinsufficiëntie. De diversiteit in presentatie leidt tot late onderkenning van het ziektebeeld.¹

PATHOFYSIOLOGISCHE VERKLARING VAN DE SYMPTOMEN

Symptomen van een primaire bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan als meer dan 90% van de bijnierschors gedestruëerd is. Op dat moment is er onvoldoende productie van de belangrijkste bijnierschors hormonen: glucocorticoïden en mineralocorticoïden.²⁻⁴ Glucocorticoïden spelen een rol bij stress, afweer, volume- en glucoseregulatie. Mineralocorticoïden, voornamelijk aldosteron, zorgen voor renale natriumretentie, waarbij kaliumexcretie plaats vindt. De productie van bijnierschors hormonen staat onder invloed van het hypofysehormoon ACTH. Als bijnierschorsinsufficiëntie het gevolg is van een aan-doening van de hypofyse of hypothalamus spreekt men van secundaire of tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie. De werking van de hypofyse-bijnieras en de effecten van primaire bijnierschorsinsufficiëntie zijn weergegeven in figuur 2.

Een addisoncrisis of hypo-adrenerge crisis is een acute uiting van bijnierschorsinsufficiëntie die wordt gekenmerkt door hemodynamische instabiliteit, met vaak acute abdominale pijn, braken, hypoglykemie en soms koorts. Een chronische bijnierschorsinsufficiëntie wordt gekenmerkt door algehele malaise, vermoeidheid, anorexie, gastro-intestinale symptomen, hyperpigmentatie, orthostatische hypotensie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en in een aantal gevallen zouthonger (tabel 2).^{5,6}

De oorzaak van de abdominale symptomen bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie is onbekend. Wel is bekend dat glucocorticoïden nodig zijn voor de vaattonus en de cardiale functie. Ook beïnvloeden zij de functie en aanmaak van catecholamines. Dit is waarschijnlijk de reden dat bij hypotensieve patiënten de bloeddruk onvoldoende stijgt door alleen volumesuppletie, zoals bij patiënt A, maar wel snel stijgt door toediening van glucocorticoïden.

Glucocorticoïden spelen een rol in de gluconeogenese en de glycogeensynthese. Een tekort aan glucocorticoïden verklaart dus de hypoglykemieën bij patiënten B en C.⁷ De zouthonger van patiënt C werd veroorzaakt door de mineralocorticoïd deficiëntie.

Als de cortisolconcentratie laag is, wordt de hypofyse gestimuleerd tot de aanmaak van het voorloperhormoon pro-opiomelanocortine (POMC). POMC wordt gesplitst in melanocyt-stimulerend hormoon (MSH) en ACTH. MSH stimuleert de melaninesynthese in de huid, wat resulteert in hyperpigmentatie.

OORZAKEN BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE

Vroeger was tuberculose de meest voorkomende oorzaak van primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Tegenwoordig is in de westerse wereld auto-immuunadrenalitis de fre-

quentste oorzaak. Andere oorzaken zijn onder meer infectie, bilaterale bijniermetastasen en een bilaterale bijnierbloeding.²

Auto-immuunadrenalitis wordt vaak gezien in combinatie met auto-immuunziekten van andere endocriene organen.⁴ Met name hypothyreoïdie, prematuur ovarieel falen en diabetes mellitus type 1 komen vaker voor bij patiënten met auto-immuunadrenalitis. Als een patiënt een auto-immuunziekte van een endocrien orgaan heeft, moet men extra bedacht zijn op het ontstaan van een auto-immuunadrenalitis, zoals bij patiënten B en C.^{2,3}

DIAGNOSTIEK

Een primaire bijnierschorsinsufficiëntie veroorzaakt een combinatie van een lage cortisolconcentratie met een verhoogde ACTH-concentratie. Laboratoriumonderzoek met deze combinatie als uitslag bevestigt de diagnose. De hoge ACTH-waarde ontstaat doordat de hypofyse de gedestrueerde bijniere probeert te stimuleren tot aanmaak van cortisol.

Bij gezonde personen varieert de cortisolconcentratie gedurende de dag. Fysiologisch is er in de ochtend een stijging van de cortisolconcentratie en een dip om middernacht. De cortisolwaarde is dus afhankelijk van het tijdstip waarop bloed wordt afgenomen. Een ochtendcortisolwaarde onder de 80 nmol/l past bij een primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Een cortisolconcentratie binnen de referentiewaarden sluit een primaire bijnierschorsinsufficiëntie echter niet uit. Onder stressvolle omstandigheden hoort de cortisolconcentratie namelijk verhoogd te zijn; een cortisolconcentratie binnen de referentiewaarden is in deze situatie inadequaet.

Medicamenten, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, kunnen een stijging induceren van het corticoïdbindende globuline (CBG), het serumtransporteiwit voor cortisol. Ook daardoor kan ten onrechte de indruk ontstaan dat de cortisolwaarde niet-afwijkend is.

Bij een niet-afwijkende cortisolwaarde en klinische verdenking op een primaire bijnierschorsinsufficiëntie dient een ACTH-stimulatietest verricht te worden. Hierbij wordt de cortisolrespons gemeten na toediening van 250 µg synthetisch ACTH. Het cortisol wordt gemeten vóór de toediening, na 30 en na 60 minuten.² De cortisolstijging dient minstens 250 nmol/l te bedragen en de maximale cortisolwaarde dient boven de 550 nmol/l te stijgen. Men moet erop bedacht zijn dat het toedienen van ACTH een addisoncrisis kan uitlokken.

Een primaire bijnierschorsinsufficiëntie houdt in dat niet alleen de productie van glucocorticoiden, maar ook die van mineralocorticoiden sterk is afgenomen. Dit laatste wordt aangetoond door een lage of niet-meetbare aldosteronconcentratie in combinatie met een hoge renineactiviteit.

LEERPUNTEN

- Een patiënt met primaire bijnierschorsinsufficiëntie presenteert zich lang niet altijd met de klassieke tekenen van hyponatriëmie en hyperkaliëmie.
- Denk bij hypotensie, misselijkheid en braken ook aan primaire bijnierschorsinsufficiëntie.
- Een lage glucocorticoidconcentratie kan sterke invloed hebben op de glucosehomeostase en op de glucoseregulatie bij patiënten met diabetes mellitus.
- Primaire bijnierschorsinsufficiëntie wordt vastgesteld door meting van cortisol (sterk verlaagd) en ACTH (verhoogd).
- Een niet-afwijkende cortisolwaarde sluit primaire bijnierschorsinsufficiëntie niet uit; in dat geval geeft een ACTH-stimulatietest de bevestiging.
- Bij verdenking op een addisoncrisis dient de patiënt direct glucocorticoiden toegediend te krijgen, om overlijden te voorkomen.

Om de oorzaak van primaire bijnierschorsinsufficiëntie te achterhalen is verdere diagnostiek vereist. Antilichamen tegen de bijnierschors komen voor bij 85% van de patiënten met auto-immuunadrenalitis;⁸ als deze antistoffen niet aantoonbaar zijn, sluit dat een auto-immuunadrenalitis niet uit, zoals we zagen bij patiënten A en B.

Het is zinvol een CT-scan van de bijniere te maken. Destructie van de bijnierschors bij een auto-immuunadrenalitis geeft kleine bijniere. Ook andere oorzaken, zoals bilaterale metastasen, bloedingen en tuberculosehaarden, kunnen met de CT-scan aangetoond worden en zo gedifferentieerd worden van auto-immuunadrenalitis.

BEHANDELING

Bij een klinische verdenking op een addisoncrisis dient men acuut een behandeling met glucocorticoiden te starten, na afname van bloed voor een cortisol- en ACTH-bepaling. In de acute situatie moet niet gewacht worden op de uitslag hiervan alvorens de behandeling te starten.^{2,3} De behandeling van een patiënt met primaire bijnierschorsinsufficiëntie berust op het nabootsen van het natuurlijke ritme van glucocorticoiden en mineralocorticoiden.^{2,3,5} Meestal is 20 mg hydrocortison verdeeld over de dag genoeg: 10 mg in de ochtend direct bij het opstaan, 5 mg in de middag en 5 mg bij het avondeten. Naast hydrocortison wordt ook fludrocortison gegeven, een synthetisch mineralocorticoid. Hiervan volstaat meestal een dosis van 100 µg 1 maal daags. Dit middel wordt gedoseerd op geleide van de bloeddruk, het kaliumgehalte en eventueel de reninespiegel.

Als er sprake is van ziekte of stress, door bijvoorbeeld een operatie, dan dient de dosering van hydrocortison opgehoogd te worden naar een 'stress-schema', om de normale fysiologische respons van de bijnieren na te bootsen. Patiënten wordt geadviseerd bij koorts de dosis hydrocortison te verdubbelen. De inname van hydrocortison moet wel gewaarborgd zijn, anders dient de hydrocortison intraveneus of intramusculair toegediend te worden. Bij hemodynamische instabiliteit is een hogere dosis hydrocortison geïndiceerd, die intraveneus moet worden toegediend (100 mg 3 dd). Bij electieve ingrepen kan een lagere dosis, zoals 50 mg 3 dd, voldoende zijn. In verband met de licht mineralocorticoïde effecten van hydrocortison is bij een dosering hoger dan 40 mg geen fludrocortison nodig.

Patiënteducatie is een belangrijke pijler in de behandeling, zodat de patiënt zelf adequaat zijn dosering kan aanpassen en op tijd contact met zijn arts zoekt.

Dames en Heren, primaire bijnierschorsinsufficiëntie kenmerkt zich vaak door algemene, veelvoorkomende

symptomen, zoals gastro-intestinale klachten en gewichtsverlies. De casussen in deze klinische les illustreren dat de clinicus zich in de praktijk snel richt op veelvoorkomende ziektebeelden zoals een gastro-enteritis, terwijl een zorgvuldige interpretatie van de anamnese en het aanvullend onderzoek eerder in de richting van een primaire bijnierschorsinsufficiëntie zou wijzen. Ongewone bevindingen zoals de hypoglykemie bij patiënt C of de reeds aanwezige auto-immuunziekte bij patiënten B en C zijn diagnostische aanknopingspunten die kunnen bijdragen aan een tijdige herkenning van primaire bijnierschorsinsufficiëntie.^{2,9}

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 juni 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6078

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Reddy P. Clinical approach to adrenal insufficiency in hospitalised patients. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1059-66.
- 2 Arlt W. The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1059-67.
- 3 Ten S, New M, MacLaren N. Addison's Disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2909-22.
- 4 Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol.* 2006;24:276-80.
- 5 Løvås K, Husebye ES. Addison's disease. *Lancet.* 2005;365:2058-61.
- 6 Bleicken B, Hahner S, Venz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010;339:525-31.
- 7 Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:947-76.
- 8 Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1637-45.
- 9 Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4849-53.