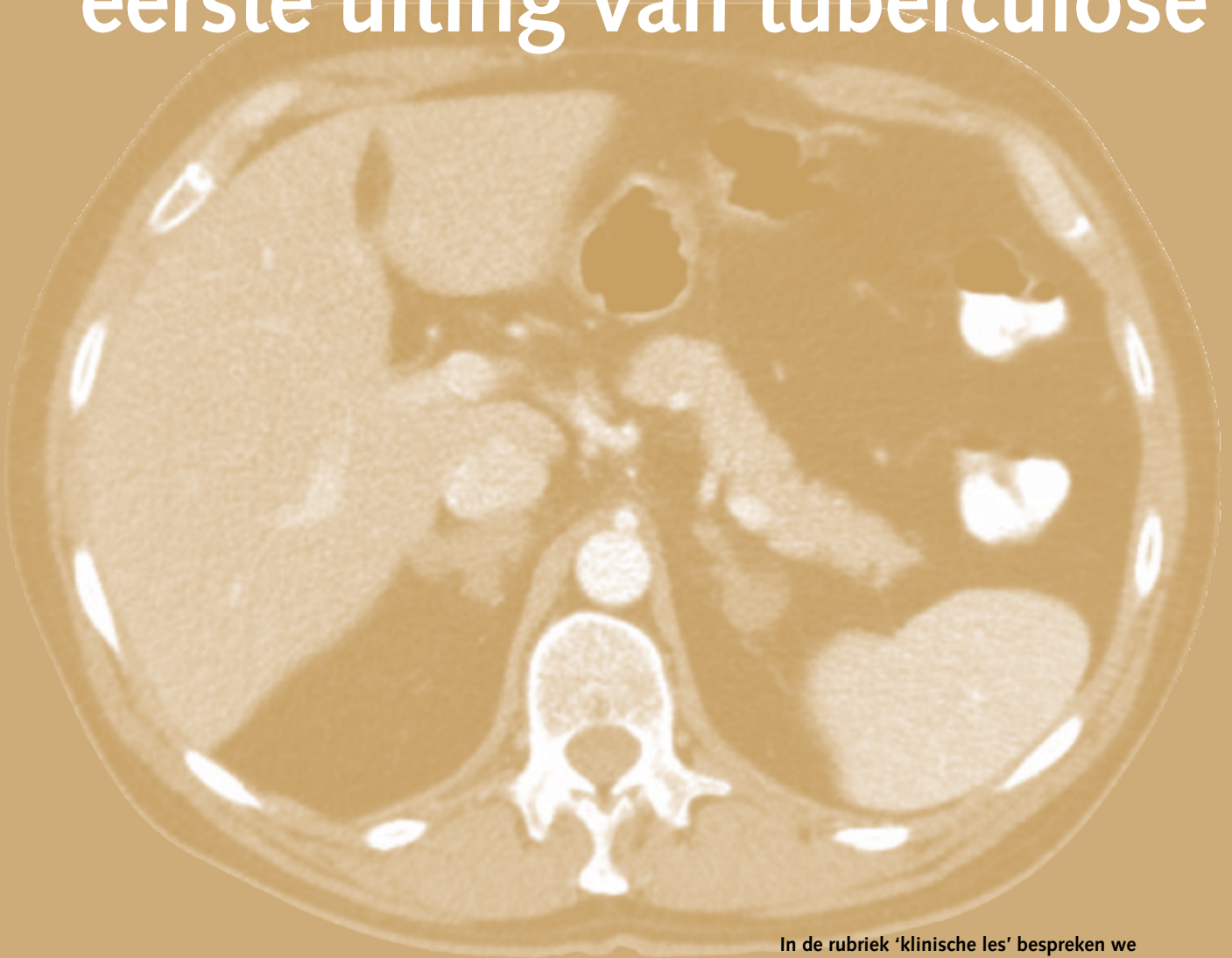


**DIEDERIK VAN DE WETERING**  
internist-infectioloog i.o.,  
afdeling Interne Geneeskunde,  
Medisch Centrum Leeuwarden  
**MARIT VAN VONDEREN**  
internist-infectioloog,  
afdeling Interne Geneeskunde,  
Medisch Centrum Leeuwarden

**AZIZ AL MOUJAHID**  
arts-microbioloog, afdeling Medische  
Microbiologie, Izore, Centrum voor  
Infectieziekten Friesland, Leeuwarden  
**HENK PASMA**  
longarts, afdeling Longziekten,  
Medisch Centrum Leeuwarden  
**LOEK DE HEIDE**  
internist, afdeling Interne Geneeskunde,  
Medisch Centrum Leeuwarden

## KLINISCHE LES

# De ziekte van Addison als eerste uiting van tuberculose



In de rubriek 'klinische les' bespreken we aan de hand van casuïstiek verschillende aspecten van tuberculose. Dit keer gewijd aan twee patiënten met als eerste uiting van tuberculose: de ziekte van Addison, een zeldzame aandoening als gevolg van bilaterale tuberculeuze adrenailitis.

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 hiv-geïnfecteerde 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.

### Casus 1

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 nachtzweeten of koorts. Zijn familieanamnese was behoudens diabetes mellitus negatief voor auto-immuunziekten.

Bij presentatie waren de bloeduitslagen 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 bijnierschorsinsufficiëntie. 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-alfa-fludrocortison werd toegevoegd aan zijn medicatie. Bij navraag meldde hij dat hij tijdens de lagereschoolperiode een positieve tuberculinehuidtest 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-immuunadrenitis in de westerse wereld de meest voorkomende oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie is, werd auto-immuunserologie ingezet.

### *Bilateraal vergrote bijniere*

Omdat antilichamenonderzoek geen zekerheid gaf voor de diagnose auto-immuunadrenitis, werd een computertomografie (CT)-scan van zijn bijniere aangevraagd, op zoek naar een alternatieve diagnose. Op de CT-scan werden bilateraal vergrote bijniere met verkalkingen gezien (zie Afbeelding 1), hetgeen een infectieuze oorzaak suggereerde. Hierop werd diagnostiek naar syfilis, hiv en tuberculose ingezet. Serologie op syfilis en hiv was negatief. Zowel de tuberculinehuidtest 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 aspiraat was middels een 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 tuberculose hiermee niet uit te sluiten was werd besloten als zoda-



AFBEELDING 1 (CASUS 1): CORONALE CT, MET VERKALKINGEN IN DE RECHTERBIJNIER (RODE CIRKEL)



AFBEELDING 2 EN AFBEELDING 3 (CASUS 2): TRANSVERSALE EN CORONALE CT'S, MET BEIDERZIJDIG 'OPGEBLAZEN' BIJNIEREN



AFBEELDING 4 (CASUS 2): THORAXFOTO, MET INFILTRATIEVE AFWIJKING IN DE LINKERBOVENKWAB, MET HOLTEVORMING

nig 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 bijniere door infectie met *M. tuberculosis*, zonder dat wij aanwijzingen vonden voor betrokkenheid van andere organen.

### Casus 2

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 8 kg 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 twee 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: natrium 139 mmol/L (135-149), kalium 4,7 mmol/L (3,5-4,5),

---

#### CALCIFICATIES IN DE

#### BIJNIEREN ZIJN SUGGESTIEF VOOR INFECTIE MET *M. TUBERCULOSIS*

---

ochtend cortisol 229  $\mu\text{mol/L}$  (140-550), ACTH 224 pmol/L (<11). Autoantilichamen tegen 21-hydroxylase waren negatief. Op de CT-scan werden beiderzijds vergrote bijniere gezien, zonder aanwijzingen voor maligniteit of bloedingen (zie Afbeelding 2 en 3). 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 bijniere gemaakt, waarop behoudens enkele verkalkingen geen veranderingen werden waargenomen.

#### Hoest

Zes jaar na zijn initiële verwijzing kreeg hij last van een productieve hoest. De thoraxfoto toonde een infiltratieve afwijking in de linkerbovenkwab, met holtevorming (zie Afbeelding 4). Er werd een broncho-alveolaire lavage verricht en in de spoelvoelstof werden zuurvaste staaftjes 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 bijniere betrokken waren. Behandeling met tuberculostatica werd gestart. Terugkijkend presenteerde deze patiënt zich met een bijnierschorsinsufficiëntie, mogelijk als eerste uiting van tuberculose. Er werd geen bijnieraspiratie verricht om dit te bevestigen.

## Bespreking

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-immunadrenalis in 80 tot 90 procent 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.

## Voorkeurslokalisatie

Hoewel primaire tuberculeuze adrenalis zeldzaam is, werd bij autopsie van 871 tbc-patiënten in een grote retrospectieve studie bij 52 (6%) betrokkenheid van de bijniere gezien; bij 14 van deze 52 gevallen waren de bijniere de enige bij de infectie betrokken organen (4). Helaas ontbraken de klinische gegevens bij deze studie. Het is bekend dat de bijniere een voorkeurslokalisatie zijn voor infectie met *M. tuberculosis*, maar de pathogenese hiervan is vooralsnog onduidelijk. Voordat symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan, moet waarschijnlijk meer dan 90 procent van de bijniere gedestruëerd zijn. De meeste gevallen van bijnierschorsinsufficiëntie worden dan ook pas 10 tot 15 jaar na de initiële infectie gediagnosticeerd (5). Gedurende deze periode worden de bijniere vaak onherstelbaar beschadigd. Na het starten van tuberculostatica kan de bijnier herstellen, maar meestal gebeurt dit niet (6, 7).

De jonge leeftijd waarop patiënt A aan tuberculose is blootgesteld en de calcificaties in de bijniere suggereren een irreversibele destructie van de bijniere. Het is daarom onwaarschijnlijk dat zijn bijnierfunctie zal herstellen na behandeling van de tuberculose.

## Calcificaties

In patiënt A vormden de vergrote bijniere met calcificaties een aanwijzing voor

de uiteindelijk gestelde diagnose. In patiënt B werden soortgelijke afwijkingen van de bijniere waargenomen, die terugkijkend mogelijk het gevolg zouden kunnen zijn van tuberculose. Vergrote bijniere worden vaak waargenomen ten tijde van actieve ziekte, calcificaties worden vaker gezien in het kader van een uitgedoofde ziekte (8-11).

Calcificaties in de bijniere zijn suggestief voor infectie met *M. tuberculosis*; bij auto-immunadrenalis worden calcificaties zelden waargenomen (8, 9). Calcificaties in de bijniere 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 tuberculinehuidtest of een positieve interferon-gamma release assay kan de diagnose tuberculeuze adrenalis niet worden gesteld, omdat auto-immunadrenalis en tuberculose tegelijkertijd kunnen voorkomen. Vita et al. beschrijven dertien patiënten met auto-immunadrenalis, waarvan zes patiënten ook aanwijzingen hadden voor een (extra-adrenale) infectie met *M. tuberculosis* (8).

Bij patiënt A werd het bewijs voor adrenalis 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 adrenalis niet bewezen. Het klinische beloop en

---

## PRIMAIRE BIJNIERSCHORS- INSUFFICIËNTIE IS EEN ZELDZAME AANDOENING

---

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

## Tot slot

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-immun) oorzaak.

Dit is een licht bewerkte versie van een artikel dat verscheen in het Tijdschrift voor Infectieziekten, vol 10, nr. 4, 2015.

## Literatuur

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, Alolio 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. Kelestimir 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. Kelestimir 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.