

## Bijnierschorsinsufficiëntie, een alledaagse zeldzaamheid

### INLEIDING

De ziekte van Addison lijkt de ultieme zebra: een zeldzame ziekte waar we – geïndoctrineerd door onze leerboeken – altemaal weleens aan denken, maar die we nooit zien. Volgens de ruimste schattingen is de prevalentie 144/1.000.000, wat neerkomt op ongeveer één patiënt per drie normpraktijken.<sup>1</sup>

Waarom zou u nu dan nog verder lezen? Misschien wel omdat addisongerelateerde problematiek veel vaker voorkomt. Wij zullen laten zien dat er meer aandoeningen zijn die de bijnierschors treffen en waarvan het klinisch beeld en de behandeling grote overeenkomsten vertonen. Van u wordt verwacht dat u deze problematiek herkent en ernaar handelt, vooral in spoedsituaties. Daarnaast zullen we laten zien dat de zorg voor mensen met een zeldzame aandoening veel generieke en dus huisartsgeneeskundige aspecten heeft. De ziekte van Addison blijft dan wel een zeldzaamheid, de problematiek is alledaagse huisartsgeneeskunde, zowel in de diagnostische en de behandelingsfase.

### DE DIAGNOSTISCHE FASE

#### (Patho)fysiologie

De bijnierschors zorgt voor de productie en secretie van drie hormonen. Ten eerste het glucocorticoïd cortisol, dat van belang is voor de eiwit-, vet- en glucosestofwisseling (vandaar:

#### Samenvatting

Van de Laar FA, Van der Wiele E, Stikkelbroeck MML. Bijnierschorsinsufficiëntie, een alledaagse zeldzaamheid. *Huisarts Wet* 2016;59(11):494-7. Bijnierschorsinsufficiëntie is een zeldzame aandoening waarbij de productie van cortisol (en soms aldosteron) stilvalt. Ze wordt veroorzaakt door aandoeningen in de bijnier zelf (de primaire vorm), in de hypofyse (de secundaire vorm) of in de hypothalamus (de tertiaire vorm). De klassieke primaire vorm is zeer zeldzaam, maar de tertiaire vorm (meestal als gevolg van chronisch corticosteroidgebruik) komt veel vaker voor. De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit substitutie van ontbrekend cortisol (hydrocortison) en aldosteron (fludrocortison), crisispreventie en management, en coaching en voorlichting. Hoewel de internist-endocrinoloog bijnierschorsinsufficiëntie behandelt is het een uitstekend voorbeeld van een aandoening waarbij de huisarts een belangrijke rol speelt door samen met de specialist de patiënt te begeleiden en te coachen, en door te anticiperen op de potentieel levensbedreigende addisoncrises. Tot slot dient de huisarts alert te zijn vanwege een verhoogde kans op cardiovasculaire en metabole ziekten, en op psychosociale problematiek.

#### Casus

U kent mevrouw Haarstra (46 jaar) vanwege de trias hoofdpijn, relatieproblemen en hypothyreoïdie, waarbij volgens haar het één voortdurend het ander beïnvloedt. Dit keer bezoekt ze uw spreekuur echter met 'wat anders'. Het gaat al een tijdje niet goed. Ze is vermoeid, heeft 6 kilogram verloren zonder te lijnen en voelt zich sinds kort bovendien misselijk. Daarbij wordt ze vaak duizelig zodra ze opstaat. U wilt haar nog een hart onder de riem steken door op te merken dat ze toch hopelijk een fijne vakantie heeft gehad gezien haar bruine tint, maar daar reageert ze kort op: ze is echt niet verder dan de Keukenhof geweest. Als u haar onderzoekt valt op dat ze ook bruin is op de ellebogen en de knokkels, en in de handlijnen. Behoudens een laag normale tensie van 96/66 mmHg vindt u bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen.

Een week later ziet u haar terug om de aangevraagde labuitslagen te bespreken. Buiten een licht verlaagd natrium van 133 mmol/l (135-147) vindt u geen afwijkingen. De klachten zijn onverminderd en u stelt voor om haar naar de internist te verwijzen omdat u een niet-pluisgevoel heeft.

'gluco'corticoïd). Omdat cortisol ook een rol speelt bij de snelle lichaamsrespons bij ontsteking of andere prikkels van buitenaf wordt het ook wel het 'stresshormoon' genoemd. Ten tweede produceert de bijnierschors het mineralocorticoïd aldosteron, dat een rol speelt in de water- en zouthuishouding, en de bloeddrukregulatie. Aldosteron grijpt aan in de nieren door uitscheiding van de mineralen natrium te beperken en die van kalium te stimuleren (vandaar: 'mineralo'corticoïd). Tot slot produceert de bijnier androgenen, waarvan DHEA (dehydro-epiandrosteron) en androsteendion de belangrijkste zijn. De invloed hiervan is beperkt omdat de productie door de gonaden (testikels, ovarium) vele malen groter is.

#### De kern

- Primaire bijnierschorsinsufficiëntie betekent dat de bijnierschors hormoonproductie faalt, waardoor de aanmaak van cortisol en aldosteron verlaagd of afwezig is.
- Bij secundaire of tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie zijn respectievelijk de hypofyse (ACTH-tekort) of de hypothalamus (CRH-tekort) aangedaan, waardoor de bijnieraansturing faalt en de aanmaak van cortisol verlaagd of afwezig is.
- De primaire vorm is zeer zeldzaam. Een grote groep mensen heeft echter kans op een relatieve (tertiaire) bijnierschorsinsufficiëntie door chronisch corticosteroidgebruik.
- De behandeling bestaat uit substitutie met hydrocortison en fludrocortison, het anticiperen op (potentieel levensbedreigende) addisoncrises, en coaching en educatie.
- De huisarts werkt samen met de internist-endocrinoloog in de begeleiding, is alert op preventie en behandeling van addisoncrises, en houdt rekening met een verhoogde kans op cardiovasculaire en metabole ziekten.
- Op de website [www.bijnier.net](http://www.bijnier.net) is nuttige informatie te vinden voor zowel de (huis)arts als de patiënt.

**Tabel 1** Oorzaken van bijnierschorsinsufficiëntie

|   | Toelichting  | Cortisol | Aldosteron | Andere problemen  |
|---|--|----------|------------|---|
| <i>Primaire bijnierschorsinsufficiëntie</i>   |  |          |            |   |
| Auto-immuunadrenalitis                        | Bij 40% geïsoleerd, 60% als onderdeel syndroom met meer auto-immuunziekten   | ↓        | ↓          | Eventueel andere auto-immuunziekten                         |
| Adrenogenaal syndroom                         | Getest bij hielprik, meestal 21-hydroxylase deficiëntie; meest voorkomende vorm bij kinderen                               | ↓        | = / ↓      | Hyperandrogenisme, voorts prenatale virilisatie bij meisjes |
| Infecties: tbc, aids, syfilis                 | Tbc vroeger meest voorkomende oorzaak  | ↓        | ↓          | Onderliggend lijden   |
| Iatrogeen                                     | Na bilaterale bijnierextirpatie (bijvoorbeeld bilateraal feochromocytoom)  | ↓        | ↓          | Idem  |
| Overige                                       | Bilaterale bijnierbloeding, -metastase, stapelingsziekte (amyloïdose, hemochromatose)                                      | ↓        | ↓          | Idem  |
| <i>Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie</i> |  |          |            |   |
| Hypofyse-aandoeningen                         | Bijvoorbeeld tumoren, iatrogeen (operatie, bestraling), infecties, stapelingsziekte, ischemie (apoplexie, Sheehan), trauma | ↓        | =          | Mogelijk andere hormoonassen* ook aangedaan                 |
| <i>Tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie</i>  |  |          |            |   |
| Chronisch glucocorticoïdgebruik               | Bijvoorbeeld langdurig prednisolon, ook bij topicaal gebruik   | ↓        | =          | Onderliggend lijden   |
| Hypothalamische aandoeningen                  | Bijvoorbeeld tumoren, iatrogeen (operatie, bestraling), infecties, stapelingsziekte, trauma                                | ↓        | =          | Mogelijk andere hormoonassen* ook aangedaan                 |

\* Bijvoorbeeld hypofyse-schildklieras, hypofyse-gonade-as, groeihormoon

De cortisol- en androgeenproductie staan onder controle van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as). De hypothalamus stimuleert door middel van het corticotropin-releasing-hormone (CRH) de hypofyse, die op haar beurt door middel van het adrenocorticotroophormoon (ACTH) de bijnier aanzet tot cortisolproductie. Het cortisol remt via een negatief feedbackmechanisme de hypothalamus en de hypofyse, om zo de balans te bewaken [figuur]. Aldosteron valt buiten de HHB-as en wordt aangestuurd door het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

De HHB-as is een handige kapstok voor een verdere onderverdeling van de verschillende vormen van bijnierschorsinsufficiëntie. Primaire bijnierschorsinsufficiëntie betreft aandoeningen van de bijnierschors zelf, bij secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is de aansturing door de hypofyse gestoord (ACTH-deficiëntie) en bij de tertiaire vorm is de aansturing door de hypothalamus gestoord (CRH-deficiëntie).

De ziekte van Addison is een primaire bijnierschorsinsufficiëntie waarbij destructie van bijnierschorsweefsel optreedt. Tegenwoordig is de meest voorkomende oorzaak een auto-immuunadrenalitis. Maar ook infectie als oorzaak komt voor, naast een (bilaterale) bijnierbloeding of tumoren [tabel 1]. Het adrenogenaal syndroom (AGS) is een congenitale vorm waarbij tevens prenatale virilisatie bij meisjes kan optreden. AGS is eerder uitgebreid in dit tijdschrift beschreven.<sup>2</sup>

Bij secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is de hypofyse aangedaan, waardoor de secretie van ACTH verstoord is. Dit ontstaat bijvoorbeeld door een tumor of als gevolg van een operatie of radiotherapie. Tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie komt door een ziekte of stoornis van de hypothalamus, maar meestal door exogeen glucocorticoïdgebruik (bijvoorbeeld prednison), wat leidt tot suppressie van de HHB-as.<sup>3</sup>

#### Klachten, symptomen en aanvullende diagnostiek

Algehele malaise, moeheid en gewichtsverlies zijn relevante symptomen. Daarnaast komen gastro-intestinale klachten veel voor. Alleen bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie treedt een tekort aan aldosteron op, wat zorgt voor orthostatische hypotensie (duizeligheid), hyponatriëmie, hyperkaliëmie en soms een sterke behoefte om zout te eten [tabel 2].<sup>4</sup> Bij deze vorm treedt ook vaak een opvallende hyperpigmentatie op. Dit komt doordat de verhoogde ACTH-productie (door het wegval-len van de negatieve terugkoppeling door cortisol) gepaard gaat met een verhoogde productie van het melanocyststimulerend hormoon, dat huidpigmentatie stimuleert.

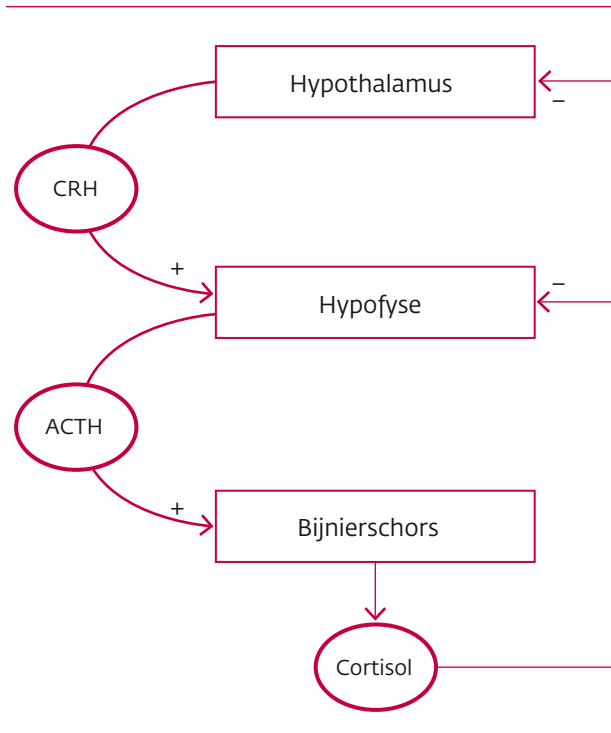
De diagnose is niet louter op basis van klinische verschijnselen te stellen. Het ontbreken van moeheid en gewichtsverlies sluit primaire bijnierschorsinsufficiëntie echter vrijwel uit. En hoewel we niet weten hoe vaak hyperpigmentatie en zouthonger bij niet-zieke mensen voorkomt, zijn deze symptomen waarschijnlijk zo zeldzaam dat ze verdere diagnostiek naar bijnierschorsinsufficiëntie rechtvaardigen.

#### Abstract

Van de Laar FA, Van der Wiele E, Stikkelbroeck MML. Adrenal insufficiency: a common rarity. *Huisarts Wet* 2016;59(11):494-7.

Adrenal insufficiency (AI) is a rare condition in which the adrenals glands do not produce cortisol (and sometimes aldosterone). It is caused by a disorder of the adrenal gland (primary AI), pituitary gland (secondary AI), or hypothalamus (tertiary AI). While primary AI is very rare, tertiary AI, often due to chronic corticosteroid use, is much more common. Treatment consists of cortisol (hydrocortisone) and aldosterone (fludrocortisone) replacement therapy, management of potential adrenal crises, and coaching and education. Although patients with AI are treated by a specialist, this condition is a good example of a disorder where GPs have an important role in collaborative care, educating and coaching patients, and preventing and managing potential life-threatening adrenal crises. GPs should also be aware that patients with AI are at higher risk for cardiovascular and metabolic diseases, and psychosocial problems.

**Figuur** De hypothalamus-hypofyse-bijnieras



**Vervolg casus**

Een maand later bezoekt mevrouw Haarstra uw spreekuur weer. De eerste schrik van de diagnose 'ziekte van Addison' is dan wegge- ebd. Samen bespreekt u de brief van de internist. Ze gebruikt twee soorten medicijnen, te weten hydrocortison en fludrocortison. Daarnaast is ze door een gespecialiseerd verpleegkundige 'gedrild' om meteen actie te ondernemen als ze ziek wordt of zich anders- zins niet lekker voelt. Ook heeft ze zich aangemeld als lid van de bijnierpatiëntenvereniging en via hen een 'noodpakket' gekregen.

**DE BEHANDELFASE**

**Basisprincipes**

De basisprincipes van de behandeling van bijnierschorsinsuf- ficiëntie zijn: 1) substitutie van tekorten, 2) crisismangement (addisoncrisis) en 3) educatie en coaching.

Ad 1. De cortisoldeficiëntie wordt doorgaans gesubstitu- eerd met hydrocortison (10-12 mg/m<sup>2</sup>), wat het meest lijkt op het natuurlijke cortisol. Het schema is driemaal daags met de hoogste dosis in de ochtend – wat lijkt op het fysiologi- sche dag-nachtritme. Om de water- en zouthuishouding te herstellen wordt de aldosterondeficiëntie gesubstitueerd in de vorm van fludrocortison (eenmaal daags 0,05-0,20 mg). Androgenen worden niet standaard gesubstitueerd, maar bij patiënten met een verminderd algeheel welbevinden en/of verminderd libido kan men een proefbehandeling met dehy- droepiandosteron (25-50 mg) overwegen.<sup>5</sup>

Ad 2. Cortisol is eerder gememoreerd als 'stresshormoon'. Bij stress stijgt onder fysiologische omstandigheden de cor- tisolproductie. Bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie is

**Tabel 2** Symptomen en bevindingen bij diagnose bij patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie<sup>4,10</sup>

| Symptoom                         | Prevalentie (%) |
|----------------------------------|-----------------|
| Vermoeidheid/malaise             | 100             |
| Gewichtsverlies                  | 100             |
| Maag-darmklachten                | 92              |
| Zouthonger                       | 16              |
| Orthostatische duizeligheid      | 12              |
| Spierkrampen                     | 6-13            |
| <b>(Lab)bevindingen</b>          |                 |
| Hyperpigmentatie                 | 94              |
| Systolische bloeddruk < 110 mmHg | 88-94           |
| Vitiligo                         | 10-20           |
| Hyponatriëmie                    | 88              |
| Hyperkaliëmie                    | 64              |
| Hypercalciëmie                   | 6               |
| Nierinsufficiëntie               | 55              |
| Anemie                           | 40              |
| Eosinofilie                      | 17              |

deze respons ook insufficiënt. Ter preventie van een levens- bedreigende bijniercrisis dienen patiënten bij fysieke en ern- stige psychische stress de dosis hydrocortison te verhogen.<sup>6</sup> Dit geldt dus bij elk(e) infectie, trauma, operatie, maar ook bij psychische stress als ernstige schrik, een eindexamen of een huwelijk. Op [www.bijniernet.nl](http://www.bijniernet.nl) staan gedetailleerde instruc- ties over de wijze waarop en wanneer de hydrocortison moet worden verhoogd. Dat varieert van een geringe dosisverho- ging bij milde ziekte, tot het toedienen van 100 mg intramus- culaire hydrocortison (SoluCortef®).<sup>7</sup> Patiënten moeten weten of ze zich bij een (dreigende) addisoncrisis rechtstreeks bij hun behandelaar kunnen melden. Het is verstandig dat specialist en huisarts afspraken maken rond eventuele crisissituaties. Bijvoorbeeld om te beoordelen of thuisbehandeling nog ver- antwoord is of hydrocortison nog wel moet worden toegediend als de patiënt of mantelzorger daar om een of andere reden niet meer toe in staat is. Ondanks uitgebreide poliklinische instructie komt het geregeld voor dat patiënten bij een (drei- gende) crisis niet meer tot actie overgaan en hydrocortison- verhoging vergeten.

Ad 3. De meeste gevallen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn onomkeerbaar. De patiënt zal dus moeten leren leven met het feit dat levenslang medicijngebruik nodig is. Het is daar- naast belangrijk dat de patiënt leert anticiperen op stress- volle omstandigheden en een (dreigende) addisoncrisis leert herkennen. Hiertoe zullen veel patiënten levenslang onder controle blijven van een internist-endocrinoloog. Toch speelt de huisarts hier ook een belangrijke rol. Net als de patiënt zal deze moeten weten wat hij of zij bij crises moet doen en op welke manier de behandeling interfereert met andere acute of chronische aandoeningen. De huisarts moet er bovendien voor zorg dragen dat deze informatie helder en inzichtelijk gedocumenteerd is in het eigen HIS én op de huisartsenpost.

**Chronisch prednisonegebruik als valkuil**

Primaire bijnierschorsinsufficiëntie is zeldzaam, maar de

**Vervolg casus**

Zes maanden later krijgt u een telefoontje van de behandelend endocrinoloog van mevrouw Haarstra. Zij heeft met de poli gebeld omdat ze zich hevig ziek voelt en niet weet wat ze moet doen. Omdat het ziekenhuis 75 kilometer ver weg is vraagt de internist u of u de klinische conditie van de patiënt met enige spoed kunt beoordelen en daarna wilt overleggen. Als u bij haar aankomt treft u een zieke mevrouw Haarstra aan. Ze was zo ziek dat ze haar medicatie maar heeft laten staan. Al die hormonen...

tertiaire vorm als gevolg van chronisch glucocorticoïdgebruik (veelal prednison) komt waarschijnlijk veel vaker voor. In een recente meta-analyse vond men bij 4 tot 7% van de niet-systeemische (nasaal, dermaal, inhalatie) corticosteroïdgebruikers een (relatieve) bijnierschorsinsufficiëntie. Bij patiënten die corticosteroïden oraal of per injectie (intra-articulair) kregen, lag dit percentage zelfs rond de 50%. We weten nog niet hoe groot de klinische relevantie van deze bevindingen precies is.<sup>3</sup> Het overgrote deel van deze patiënten zal niet als zodanig herkend worden en het is aan de huisarts om bij patiënten die langdurig corticoïden gebruiken, zowel oraal, dermaal of per inhalatie, alert te zijn op intercurrente ziekte en zo nodig extra glucocorticoïden toe te dienen. Indien geen hydrocortison voor handen is volstaat extra oraal prednison ook.

Chronische glucocorticoïdbehandeling wordt in het algemeen langzaam afgebouwd, zodat de HHB-as kan herstellen. Bij een deel van de patiënten treedt echter onvoldoende herstel op, met een permanente (iatrogene) bijnierschorsinsufficiëntie tot gevolg.

**DE BEGELEIDINGSFASE****Vervolg casus**

U houdt geregeld contact met mevrouw Haarstra, de schildklier moet immers ook gereguleerd worden. Haar relatie heeft zij intussen ingeruild voor een minder stressvol, maar wel eenzamer, bestaan. Ze heeft lering getrokken uit die eerste keer dat u in overleg met de internist hydrocortison spoot en ze moest bijkomen op een ziekenhuisafdeling. Hierna is ze veel alerter geworden op dreigende crises en aarzelt ze niet om zo nodig meer medicatie te nemen. Toch is ze door alles zwaarder op de hand en heeft ze vaker kwalen en kwaaltjes. Uw poh-ggz is er intussen bij betrokken en deze belt zo nu en dan met de bijnierverpleegkundige om adviezen af te stemmen.

De meeste patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie zullen levenslang gecontroleerd worden door een internist-endocrinoloog. Daarmee zijn ze zeker niet verdwenen van de huisartsenradar. Zoals bij iedere chronische aandoening is er sprake van lijdensdruk die verder strekt dan de symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie of de directe bijwerkingen van de behandeling. De levensverwachting is mogelijk verminderd en de kans op een cardiovasculaire ziekte, een metabool syndroom en osteoporose is toegenomen. Daarnaast blijkt de

kwaliteit van leven bij deze patiënten lager te liggen dan bij gezonde mensen en is de kans op depressie groter.<sup>8</sup> Het overgrote merendeel (80%) van de patiënten rapporteert dat de aandoening hun dagelijkse werk-, gezins- en sociale leven aantast.<sup>9</sup>

De huisarts kent de context van de patiënt, biedt continuïteit van zorg en is gewend zowel het somatische als het psychosociale spoor te bewandelen. Daarom is de huisarts goed in staat om samen met, én in aanvulling op de internist-endocrinoloog chronische zorg te bieden aan patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. Hoe de samenwerking en rolverdeling tussen internist en huisarts er precies uit zien is een kwestie van maatwerk en kan van patiënt tot patiënt verschillen. Tot slot is het nuttig te weten dat er ondersteuning mogelijk is via Bijniernet ([www.bijniernet.nl](http://www.bijniernet.nl)). Hierop wisselen professionals en patiënten kennis en ervaringen uit, om zo de zorg voor bijnierpatiënten te verbeteren.

**CONCLUSIE**

Bijnierschorsinsufficiëntie is een potentieel levensbedreigende aandoening waarbij de productie van cortisol en soms aldosteron verlaagd of afwezig is. De huisarts dient zich te realiseren dat de primaire vorm zeldzaam is en dat de tertiaire vorm als gevolg van chronisch corticosteroïdgebruik veel vaker voorkomt. De huisarts is alert op (potentieel levensbedreigende) addisoncrises en werkt zo mogelijk samen met de internist-endocrinoloog in de begeleiding. Hierbij moet de huisarts rekening houden met een verhoogde kans op cardiovasculaire en metabole ziekten. ■

**LITERATUUR**

- 1 Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). <http://www.uptodate.com>. Geraadpleegd op 15 juli 2016.
- 2 Zee GN, Stikkelbroeck MML, Otten BJ. Het adrenogenaal syndroom. *Huisarts Wet* 2001;44:301-3.
- 3 Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
- 4 Krikke M, Ten Wolde M, Smit N. De ziekte van Addison. Primaire bijnierschorsinsufficiëntie bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6078.
- 5 Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152-67.
- 6 Mulder AH, Nauta S, Pieters GF, Hermus AR. Addison-crisis bij patiënten bekend wegens bijnierschorsinsufficiëntie: het belang van vroegtijdig ingrijpen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1497-500.
- 7 Kerstens M, Van der Meij NTM, Hermus AR, Stikkelbroeck MML, Van der Plas-Smans LCCJ, Zelissen PM. Verhogen van hydrocortison om een Addisoncrisis te voorkomen. [www.bijniernet.nl](http://www.bijniernet.nl). Geraadpleegd op 12 juli 2016.
- 8 Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernas H, Quinkler M, Monson JP, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2015;82:2-11.
- 9 Touraine P, Chenuc G, Colin C. Self-perceived health status of patients with adrenal insufficiency receiving glucocorticoid replacement therapy - French data from a worldwide patient survey. *Ann Endocrinol* 2015;76:9-12.
- 10 Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. <http://www.uptodate.com>. Geraadpleegd op 9 augustus 2016.