

# De ziekte van Addison

**Dörte Hamann**

Centraal Diagnostisch Laboratorium



# Addison's Disease

Thomas Addison (1855) On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. Samuel Highley, London

- described the symptoms and signs observed in 11 patients who died from a disease of the adrenals
- Adrenals in six of these 11 patients were affected by tuberculosis, in three by cancer, by hemorrhage in one, **and by idiopathic fibrosis in one.**
- In the case of idiopathic fibrosis, he noted that *"The two adrenals together weighed 49 grains, they appeared exceedingly small and atrophied, so that the diseased condition did not result as usual from a deposit either of a strumous or malignant character, but appears to have been occasioned by an actual inflammation, that inflammation having destroyed the integrity of the organs, which finally led to their contraction and atrophy"*.
- First published description of an autoimmune adrenalitis and of a multiple autoimmune syndrome, as the patient also presented with vitiligo



# Ziekte van Addison

- Zeldzame ziekte
- Prevalentie in Europa lijkt toe te nemen in de tijd 40-60/ miljoen inwoners in Jaren 60/70 in Engeland en Denemarken tot 144 in Noorwegen (2007), 131 in Zweden (2009)
- De geschatte incidentie in Europa varieert van 4.4 tot 6.2 /miljoen/jaar



# Classificatie primaire bijnier insufficiëntie

- Autoimmuun: 78%
  - Geïsoleerde auto-immuunziekte van de bijnier
  - APSG type 1: bijnier, bijnier, bijschildklier, mucocutane candidiasis
  - **APGS type 2: bijnier, schildklier en/of pancreas**
  - APSG type 4: Combinaties van 2 of meer autoimmuunziekten anders dan type 1 en 2 (bv bijnier en autoimmuun gastritis of vitiligo of alopecia of celiakie)
- Infecties: vooral Tuberculose 9%
- Genetisch: 5% (op de kinderleeftijd 80%)



# Kenmerken autoimmuun vorm AD

1412

C. Betterle et al. Journal of Endocrinological Investigation (2019) 42:1407–1433

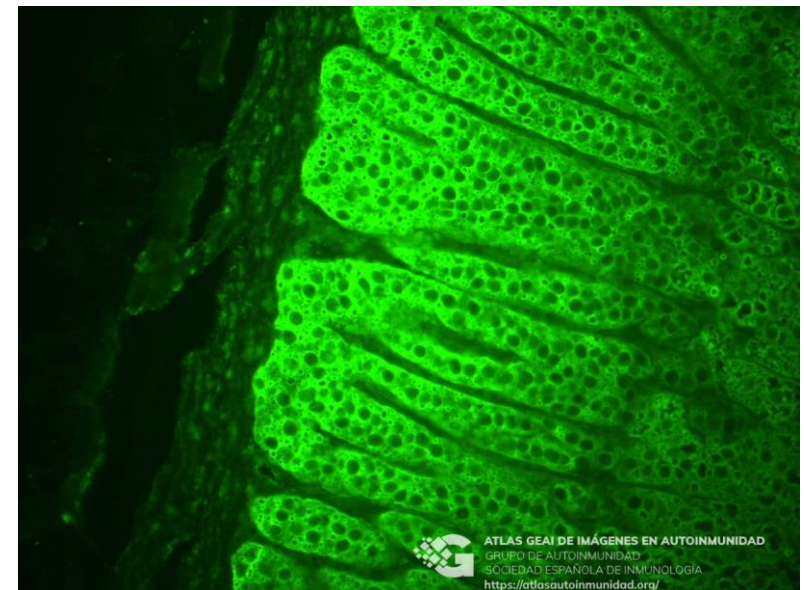
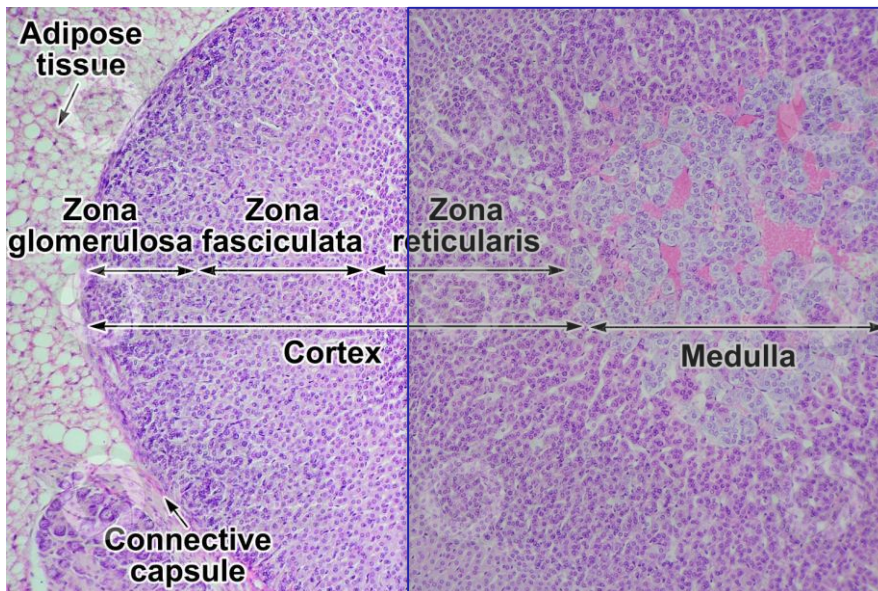
**Table 2** Main features of autoimmune Addison's disease (AAD) according to the associations with other autoimmune diseases (personal data)

	AAD No. 498, mean age 36 years, range 1–85 years, female/male ratio 2.5			
Subgroups (%)	APS-2 (68%)	APS-1 (12%)	APS-4 (9%)	Isolated (11%)
Female/male ratio	2.3/1	2.1/1	1.2/1	0.6/1
Adult/children ratio	16/1	0.8/1	5/1	3.9/1
Mean age at onset of AAD (range)	34.6 years (1–85)	15.0 years (2–41)	32.0 years (6–62)	28.0 years (3–62)
Genetic association	HLA DRB1*3101, DQA1*0501, DQB1*0201; CTLA4	AIRE	?	HLA DRB1*3101, DQA1*0501, DQB1*0201; CTLA4
Family history for autoimmune Addison's disease	2%	25%	2%	2%
Family history for other autoimmune diseases	Present	Present	Present	Present
Targets for autoantibodies	21OH: 78-96% 17OH: 11-33% P450SSC: 0-42%	21OH: 42-92% 17OH: 42-55% P450ssc: 45-56%	21OH: 95% 17OH: ? P450ssc: ?	21OH: 25-94% 17OH: 0-12% P450ssc: 0-9%



# Detectie van antistoffen

- Indirecte immunofluorescentie op apenbijnier
  - Voordeel: alle antistoffen kunnen worden aangetoond
  - Nadeel: specifieke kennis nodig om te beoordelen



<https://www.nature-microscope-photo-video.com/en/photos/animal-histology/comparative-histology-of-vertebrates/other-systems/endocrine-system/mammals/rat/010505c0205050404b-rat-adrenal-gland-transverse-section-100x.htm>



# Detectie van antistoffen

- Indirecte immunofluorescentie op apenbijnier
  - Voordeel: alle antistoffen kunnen worden aangetoond
  - Nadeel: specifieke kennis nodig om te beoordelen
- Radio-immunoprecipitation assay voor anti-21-hydroxylase
  - Voordeel: specifiek en gevoelig
  - Nadeel: bewerkelijk en werken met radioactiviteit niet gewenst
- ELISA voor anti 21-hydroxylase
  - Voordeel: makkelijk uit te voeren, in potentie standaardiseerbaar
  - Nadeel: grotere series nodig om kosteneffectief in te zetten



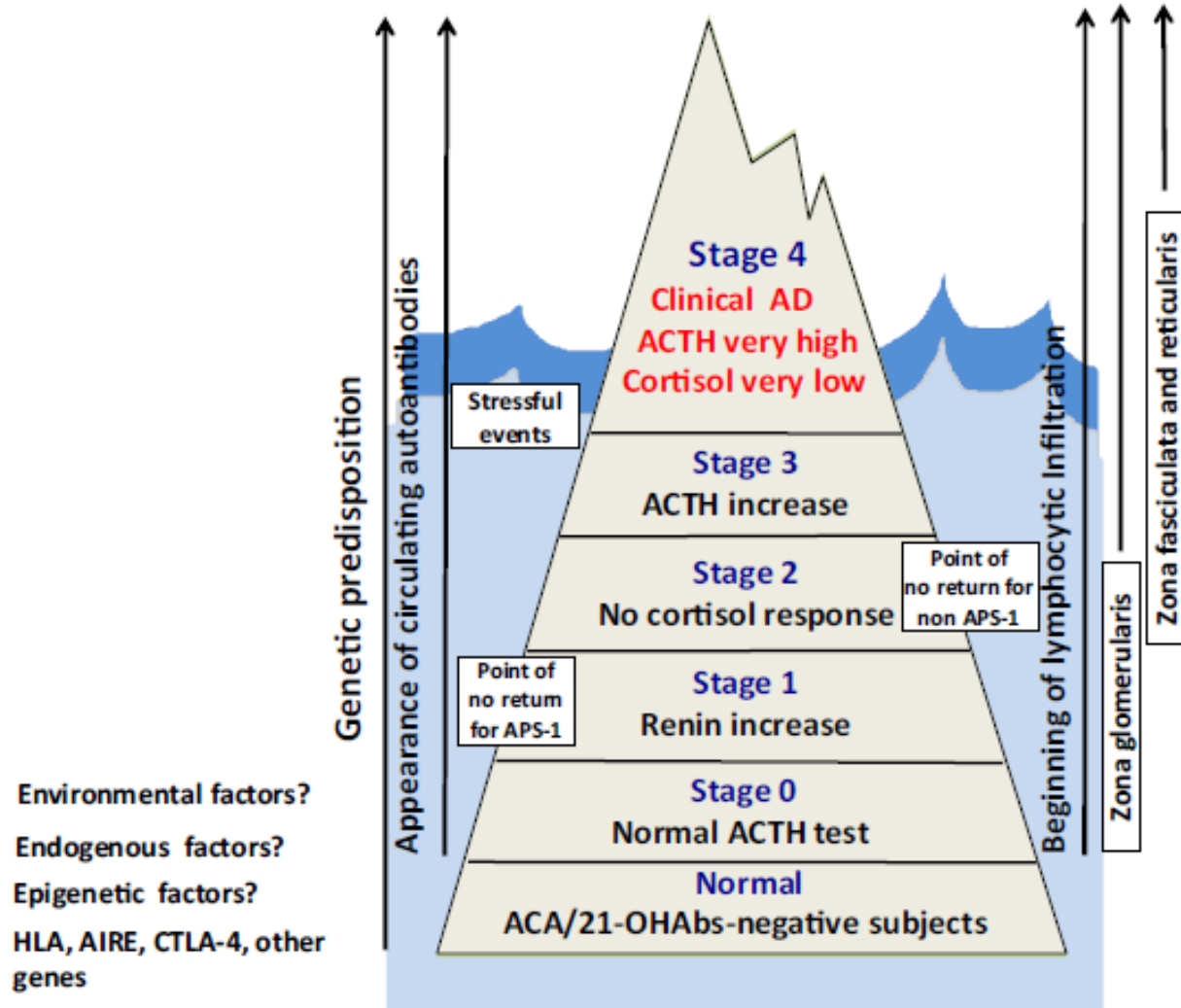
# Detectie van antistoffen

- In Nederland wordt nog veel gebruik gemaakt van de IIF test op apenbijnierweefsel
- Toekomst is de ELISA
- Falorni et al. 2004: dubbele positiviteit voor anti-21OH in RIA en in IIF voorspelt in 99% van de patiënten de aanwezigheid van auto-immuun AD
- Aanbeveling is om alle patiënten ook te screenen voor andere orgaanspecifieke as: 60-80% van de auto-immuun AD patiënten hebben klinische of pre-klinische verschijnselen van andere AIZ





# Ontwikkeling van autoimmun AD van subklinisch naar klinisch



# Zoek een test: antistoffen tegen bijnier

## Wat wordt getest?

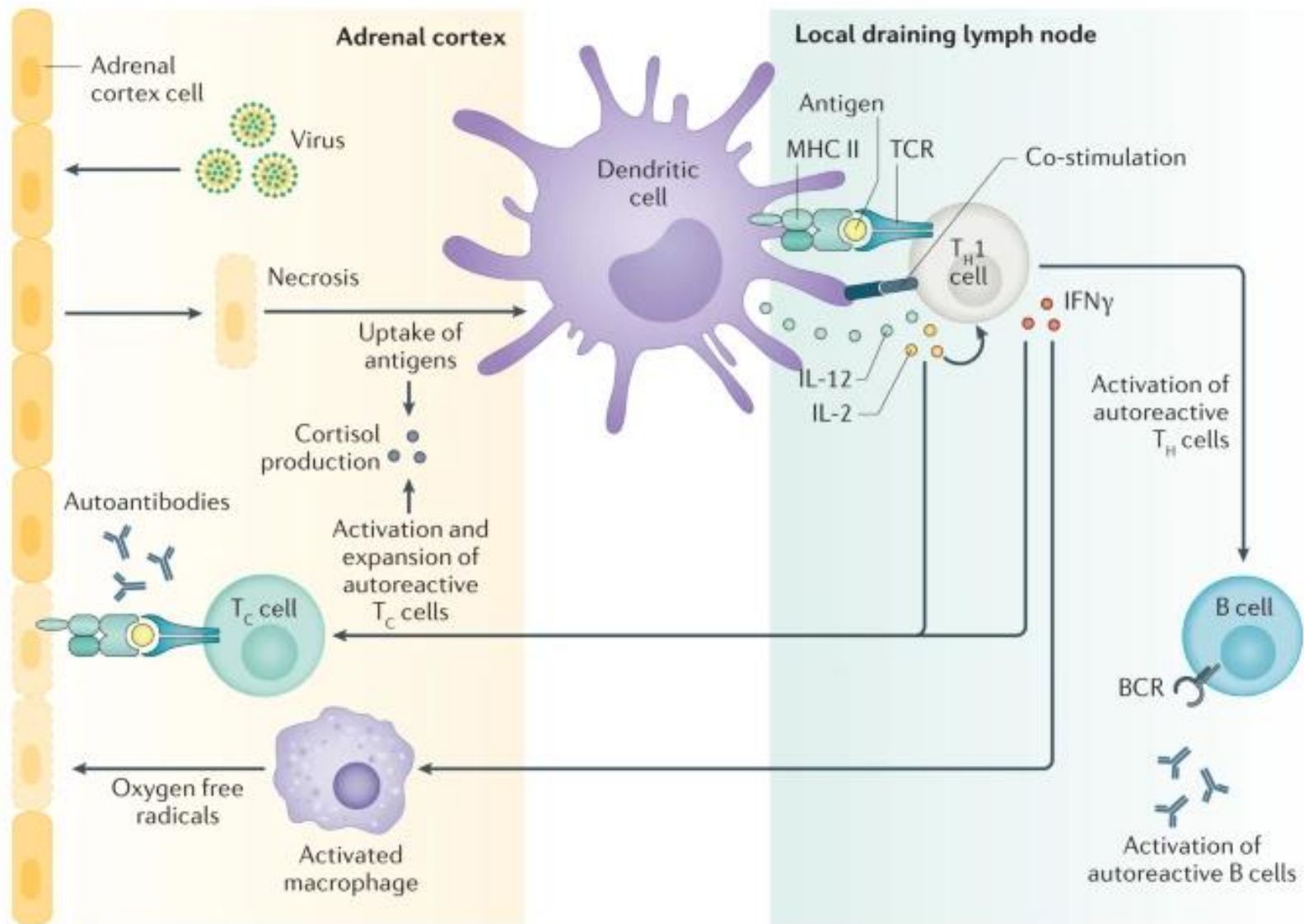
De test bepaalt of en in welke mate antistoffen tegen bijnierschorsweefsel in het bloed aanwezig zijn. Antistoffen tegen bijnierschorsweefsel kunnen gericht zijn tegen een of meer lagen van de bijnierschors. Gewoonlijk maakt het afweersysteem antistoffen aan om ongewenste ziekteverwekkers onschadelijk te maken. Soms gaat er iets mis waardoor antistoffen worden gemaakt tegen gezonde, lichaamseigen cellen, weefsels of organen. Deze auto-antistoffen geven aanleiding tot zogeheten auto-immuunziekten en leiden tot beschadigingen en ontstekingen van lichaamsweefsels en organen.

Autoantistoffen tegen het bijnierschorsweefsel veroorzaken ontstekingen in de bijnierschors (autoimmuun adrenalitis) waardoor functieverlies optreedt en er onvoldoende corticosteroïden worden geproduceerd. Dit leidt tot de ziekte van Addison. Antistoffen tegen de bijnierschors zijn niet alleen kenmerkend voor de ziekte van Addison, maar komen ook voor bij andere autoimmuunaandoeningen.

Wat is de rol van de antistoffen in de pathogenese?



# Pathogenese van autoimmun AD



# Rol van antistoffen?

- 21OH antistoffen zijn voornamelijk IgG1 en in mindere mate IgG2 en IgG4
- Antistoffen zijn niet direct pathogeen
- Blijven aanwezig tot 30 jaar na diagnose
- Worden tijdens zwangerschap via placenta overgedragen aan kind maar veroorzaken geen klinische of pre-klinische bijnierinsufficiëntie

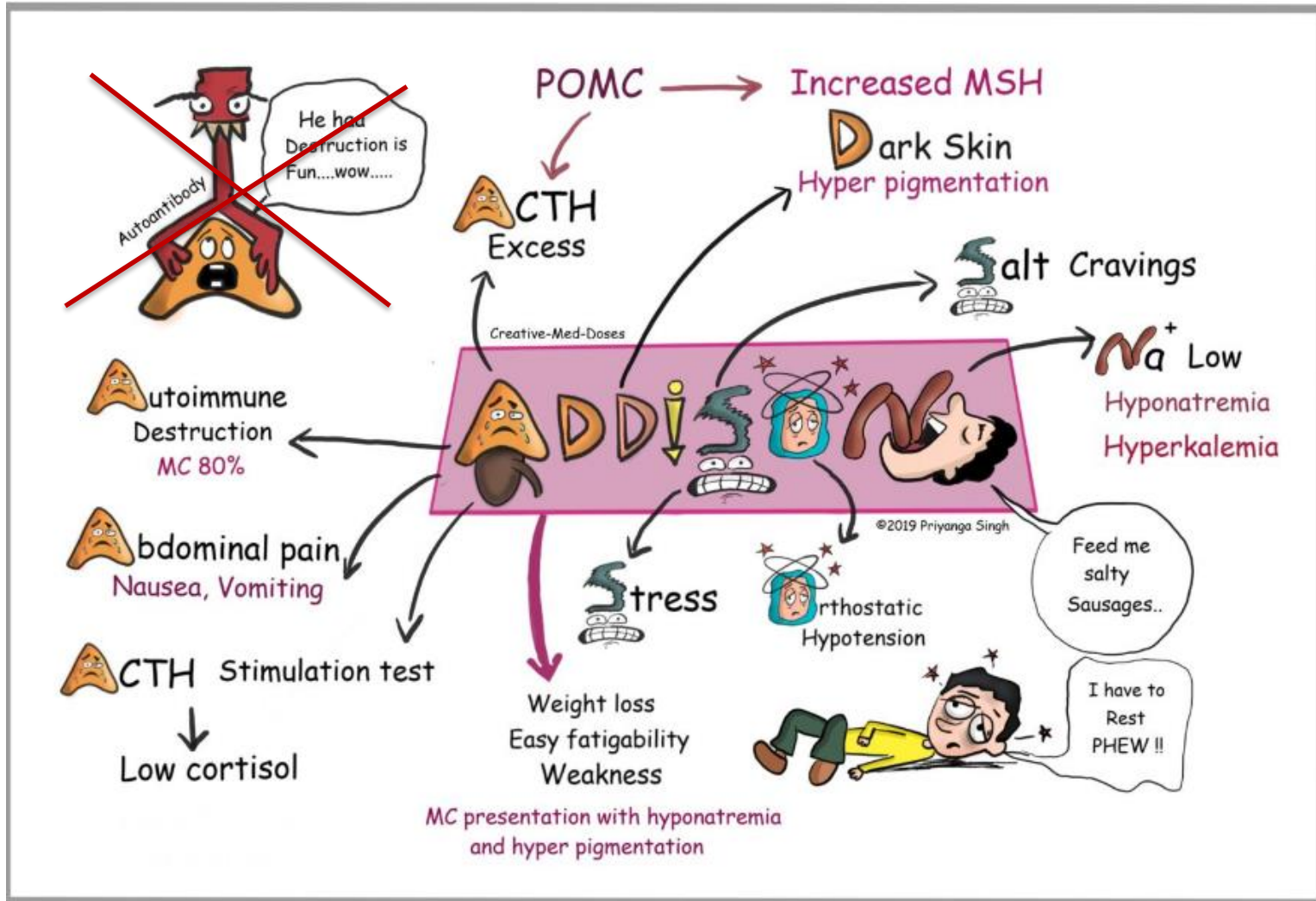


# Rol van antistoffen?

- Aanwezig in 0,5% van gezonde personen, ontwikkelen niet noodzakelijkerwijs klinische bijnier insufficiëntie
- Lage titer as zijn niet voorspellend voor ontwikkelen van autoimmuun AD
- Hoge titers zijn wel voorspellend
- -> Wat zijn lage titers? Standaardisatie ontbreekt



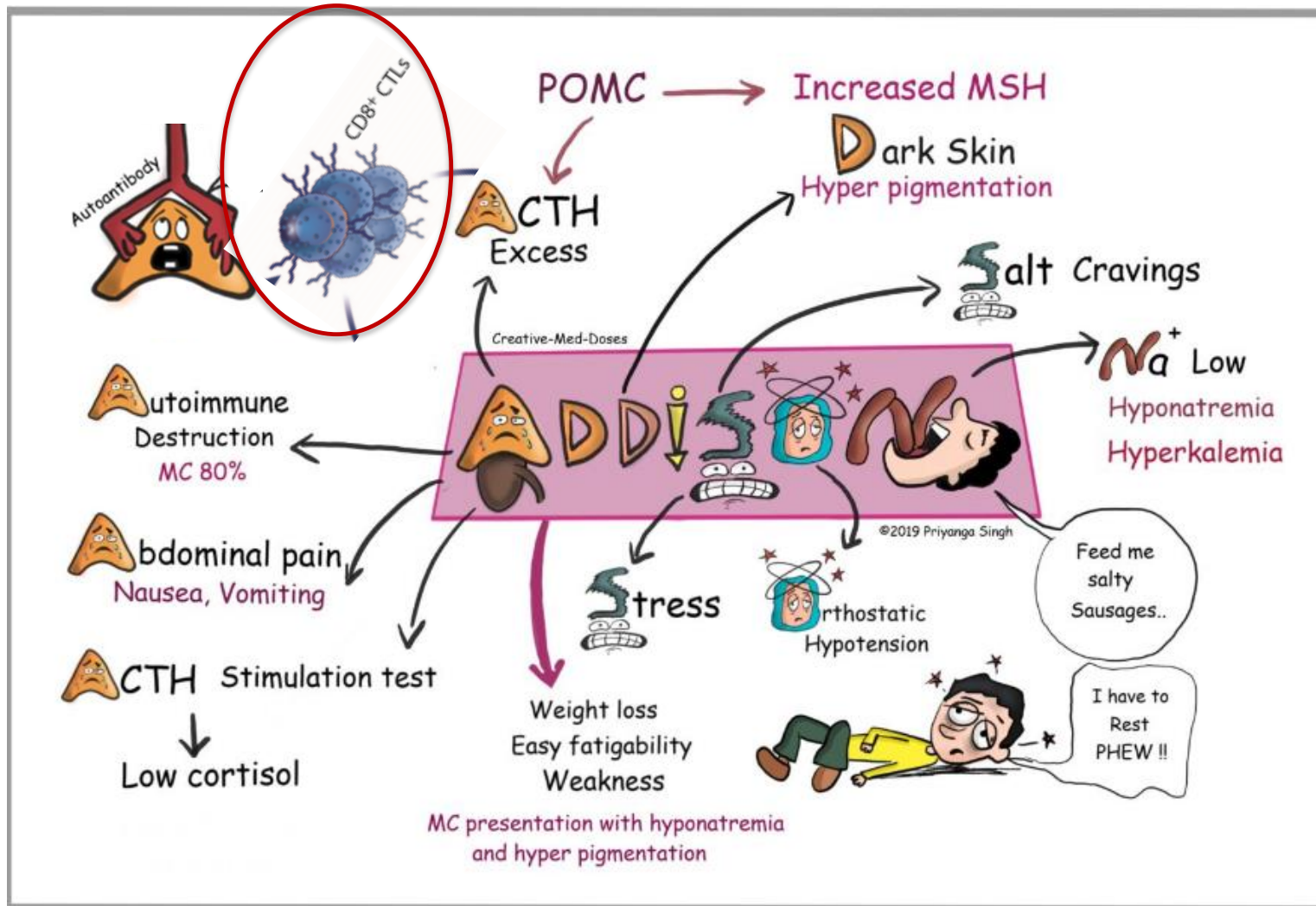
# Kenmerken van de ziekte van Addison



<https://creativemeddoses.com/topics-list/addison-disease-primary-adrenal-insufficiency/>



# Kenmerken van de ziekte van Addison



<https://creativemeddoses.com/topics-list/addison-disease-primary-adrenal-insufficiency/>

