

## Laporan Kasus

# ***Tuberculous Addison's Disease***

Yanne Pradwi Efendi<sup>1</sup>, Eva Decroli<sup>2</sup>

### **Abstrak**

*Tuberculous addison's disease* merupakan insufisiensi adrenal primer akibat infeksi tuberkulosis pada kelenjar adrenal. Manifestasi klinisnya meliputi kelemahan, kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan, hipotensi ortostatik, dan hiperpigmentasi kulit. Tuberkulosis adalah penyebab yang paling utama di negara berkembang. Dilaporkan seorang wanita dua puluh delapan tahun dengan keluhan kulit seluruh tubuh semakin menghitam disertai bercak-bercak kehitaman pada lidah, dan seringkali merasa lemah, letih, lesu. Riwayat penyakit dahulu: TB paru satu setengah tahun yang lalu. Pemeriksaan fisik: nadi enam puluh tujuh kali per menit, tekanan darah 100/60 mmHg, hiperpigmentasi pada kulit, bibir, kuku, dan lidah. Laboratorium disimpulkan hiperadrenokortikotropin dan hipokortisolisme. CT Scan adrenal: pembesaran kelenjar adrenal bilateral disertai kalsifikasi multipel, sugestif tuberkulosis. Pasien didiagnosis insufisiensi adrenal primer akibat tuberkulosis. Terapi yang diberikan metilprednisolon 1x6 mg. Pada pasien terjadi perbaikan klinis dan parameter laboratoris. Hiperpigmentasi, lemah, letih, lesu, dan anoreksia ditemukan pada sebagian besar pasien *addison's disease*. Penelusuran penyebab insufisiensi adrenal primer dilakukan CT Scan adrenal. Gambaran khas TB adrenal pada CT Scan adalah berupa pembesaran kelenjar adrenal, kalsifikasi dengan *central low attenuation*, dan *peripheral enhancement*. Terapi adalah terapi substitusi yang merupakan *lifelong hormone therapy*.

**Kata kunci:** *tuberculous addison's disease*, Insufisiensi adrenal primer

### **Abstract**

*Tuberculous addison's disease is primary adrenal insufficiency caused by tuberculosis infection in adrenal gland. Clinical manifestation is fatigue, anorexia, decrease of bodyweight, ortostatic hypotension and hyperpigmentation of skin. Tuberculosis is main etiology in developing country. Reported a twenty eight years old woman complained hyperpigmented of skin and tongue, and often felt fatigue. Patient has been known for lung tuberculosis for a year and six months. Physical examination: heart rate sixty seven times per minute, blood pressure 100/60 mmHg, hyperpigmentation of skin, nail, and tongue. From laboratory concluded hyperadrenocorticotropic and hypocortisolism. Adrenal CT Scan: enlargement of of bilateral adrenal gland with multiple calcification, suspicious tuberculosis. This was diagnosed as primary adrenal insufficiency caused by tuberculosis. Therapy given is methylprednisolon 1x6 mg. Patient got recovery both from clinical and laboratory parameter. Hiperpigmentation, fatigue, weakness, anorexia often found in addison's disease patient. For causal investigation, adrenal CT Scan was administered. Specific presentation of adrenal tuberculous from CT is adrenal gland enlargement, calcification with central low attenuation, and peripheral enhancement. Therapy is substitution therapy which is lifelong hormone therapy*

**Keywords:** *tuberculous addison's disease, primary adrenal insufficiency*

**Affiliasi penulis:** 1. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand, 2.Subbagian Endokrin Metabolik dan Diabetes Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang,

**Korespondensi:** yanne.efendi89@gmail.com Telp: +6285271049721

## **PENDAHULUAN**

*Tuberculous addison's disease* merupakan insufisiensi adrenal yang terjadi akibat adanya infeksi tuberkulosis pada kelenjar adrenal. Insufisiensi adrenal (*addison's disease*) adalah suatu penyakit yang jarang yaitu dengan kejadian 1 dari 100.000

populasi. *Addison's disease* merupakan manifestasi klinis dari rendahnya produksi atau aktivitas glukokortikoid, dengan atau tanpa disertai defisiensi mineralokortikoid.<sup>1,2,3</sup>

Manifestasi klinis utama dari insufisiensi adrenal meliputi adanya kelemahan (*weakness*), kelelahan, anoreksia, nyeri perut, penurunan berat badan, hipotensi ortostatik, dan hiperpigmentasi pada kulit.<sup>1</sup> Apapun penyebabnya, insufisiensi adrenal hampir selalu fatal hingga tahun 1949 karena pada saat itu belum ada kortison. Berdasarkan mekanisme yang mendasarinya, insufisiensi adrenal diklasifikasikan atas primer, sekunder, dan tersier. Insufisiensi adrenal primer disebabkan oleh penyakit intrinsik pada korteks adrenal. Insufisiensi adrenal sentral (sekunder dan tersier) disebabkan oleh gangguan produksi atau aktivitas kortikotropin.<sup>1</sup>

Prevalensi insufisiensi adrenal primer di Eropa telah meningkat dari empat puluh hingga tujuh puluh persen kasus per satu juta penduduk pada tahun 1960-an menjadi 93-144 kasus per satu juta penduduk pada abad dua puluhan.<sup>1</sup> Tuberkulosis adalah penyebab yang paling utama insufisiensi adrenal primer di negara berkembang, disamping adanya penyebab autoimun.<sup>2</sup>

Terdapat tiga tujuan utama dalam diagnosis insufisiensi adrenal yaitu untuk mengkonfirmasi sekresi kortisol serum yang rendah, untuk menentukan apakah penyebabnya primer atau sentral, dan menentukan proses patologis yang mendasarinya.<sup>2</sup> Pertama, dilakukan pemeriksaan kortisol serum. Pada keadaan insufisiensi, kadar kortisol serum kurang dari 5 nmol/L (1,8 µg/L). Kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar kortikotropin plasma untuk membedakan penyebab insufisiensi ini primer atau sentral. Konsentrasi kortikotropin plasma normal adalah 4,5-12,0 pmol/L (20-52 ng/L). Pada insufisiensi adrenal primer akan didapatkan kadar kortikotropin plasma yang tinggi.<sup>1</sup>

Pada insufisiensi adrenal, terapi harus segera dimulai karena adanya ancaman krisis adrenal. Bagian yang penting dalam penatalaksanaan pasien dengan

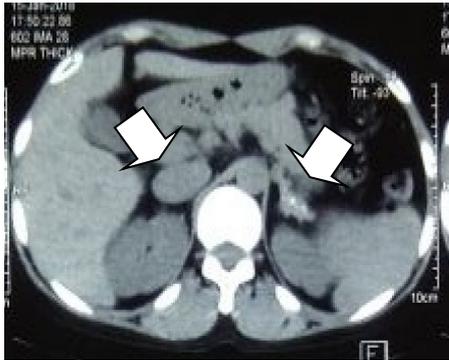
insufisiensi adrenal kronis adalah edukasi pasien dan keluarganya. Perlu pemahaman tentang kebutuhan terapi pengganti jangka panjang.<sup>1</sup>

## KASUS

Wanita dua puluh delapan tahun berobat ke poliklinik dengan keluhan kulit seluruh tubuh dirasakan semakin menghitam terutama pada daerah lipatan sejak dua tahun yang lalu. Hal ini disertai dengan adanya bercak-bercak kehitaman pada lidah, seringkali merasa lemah, letih, lesu, badan sempoyongan, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, rambut rontok, dan tidak ada menstruasi sejak dua tahun ini. Pasien pernah didiagnosis menderita TB paru satu setengah tahun yang lalu, sudah berobat dan dinyatakan sembuh. Pemeriksaan fisik berupa nadi enam puluh tujuh kali per menit, tekanan darah 100/60 mmHg, hiperpigmentasi pada kulit terutama pada lipatan ketiak, buku-buku jari, lipat paha, siku, lutut, telapak kaki, bibir, kuku, dan lidah. Pemeriksaan laboratorium: kortisol serum basal <0,5 nmol/L, ACTH plasma 1150 pg/nL, disimpulkan hiperadrenokortitropin dan hipokortisolisme. Dari hasil pemeriksaan CT Scan adrenal didapatkan adanya pembesaran kelenjar adrenal bilateral disertai kalsifikasi multipel, sugestif suatu tuberkulosis.

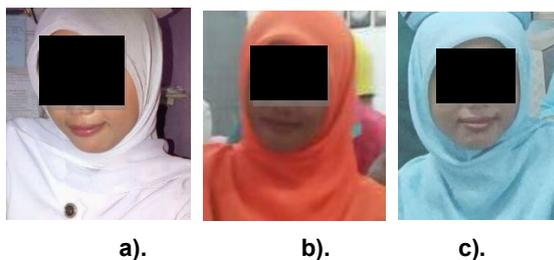


**Gambar 1.** Tampilan klinis berupa hiperpigmentasi pada lidah, bibir, dan buku jari tangan.



**Gambar 2.** CT Scan Adrenal Pasien menunjukkan pembesaran kelenjar adrenal bilateral disertai kalsifikasi multipel (panah putih)

Pasien ini didiagnosis dengan insufisiensi adrenal primer diduga akibat tuberkulosis adrenal. Pasien telah diterapi dengan metilprednisolon oral 1x6 mg selama lima bulan, dalam dua bulan terakhir dosis dinaikkan menjadi 1x8 mg. Terhadap pasien dilakukan pemantauan klinis dan laboratorium. Secara klinis, keluhan kulit menghitam dan adanya bercak-bercak kehitaman semakin berkurang, keluhan lainnya tidak ada lagi. Hasil *follow-up* kortisol serum basal pada bulan ketiga: 3 nmol/L, pada bulan kelima: <0,5 nmol/L, pada bulan keenam: <0,5 nmol/L, bulan ketujuh: 3,5 nmol/L. Pada pasien ini terjadi perbaikan klinis dan parameter laboratorium.



**Gambar 3.** Perbaikan klinis pasien a). Sebelum sakit, b). Saat sakit, c). Setelah diterapi

## PEMBAHASAN

Pasien datang dengan keluhan kulit seluruh tubuh dirasakan semakin menghitam terutama pada daerah lipatan sejak dua tahun yang lalu. Hiperpigmentasi ditemukan pada sembilan puluh empat persen pasien *addison's disease*. Pada insufisiensi adrenal primer, kelenjar adrenal mensekresikan kortisol dalam jumlah yang kecil.<sup>4</sup>

Pasien juga mengeluhkan lemah, letih, lesu, badan sempoyongan, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, dan rambut rontok. Keluhan ini menunjukkan insufisiensi kronis.<sup>2</sup> Lemah, letih, lesu ditemukan pada seratus persen pasien, dan anoreksia pada seratus persen pasien dengan insufisiensi adrenal.<sup>4</sup> Keluhan-keluhan ini merupakan keluhan non-spesifik yang timbul akibat lambatnya diagnosis.<sup>3</sup>

Pemeriksaan tanda vital ditemukan nadi enam puluh tujuh kali per menit, tekanan darah 100/60 mmHg. Tanda vital dalam batas normal, menunjukkan tidak ada gambaran insufisiensi akut pada pasien ini. Walaupun demikian, pada pasien dengan insufisiensi adrenal kronis, harus diwaspadai terjadinya hipotensi (terjadi pada sekitar sembilan puluh persen pasien dengan insufisiensi adrenal kronis) dan *postural dizziness* (terjadi pada dua belas persen pasien dengan insufisiensi adrenal kronis).<sup>4</sup>

Diagnosis pada pasien ini adalah insufisiensi adrenal yang diduga terjadi akibat tuberkulosis adrenal. Berdasarkan algoritma diagnosis pasien yang dicurigai menderita insufisiensi adrenal, diagnosis insufisiensi adrenal dikonfirmasi dari hasil pemeriksaan kortisol basal pada pasien dengan nilai <0,5 µg/dL. Nilai ini menunjukkan hipokortisolisme.<sup>2</sup> Pasien sebelumnya sudah pernah dilakukan pemeriksaan kadar ACTH serum oleh dermatolog dengan hasil 1150 pg/mL (rentang normal adalah 6-50 pg/mL), kesan hiperadrenokortikotropik.

Untuk penelusuran penyebab insufisiensi adrenal primer pada pasien, dilanjutkan pemeriksaan penunjang CT Scan adrenal.<sup>2</sup> Dari hasil pemeriksaan CT Scan adrenal didapatkan adanya pembesaran kelenjar adrenal bilateral disertai kalsifikasi multipel, sugestif suatu tuberkulosis. Hal ini didukung oleh adanya data anamnesis bahwa pasien pernah didiagnosis menderita TB paru satu setengah tahun yang lalu, sudah berobat dan dinyatakan sembuh. Walaupun secara global kasus tuberkulosis adrenal ini jarang, adrenal merupakan kelenjar endokrin yang sering dikenai. Manifestasi klinis *tuberculous addison's disease* akan jelas apabila sembilan puluh persen kelenjar telah mengalami kerusakan.<sup>3</sup> Suatu penelitian oleh menyatakan bahwa sembilan puluh tiga persen pasien dengan TB adrenal memiliki riwayat menderita

TB ekstra-adrenal dan rerata periode antara TB non-adrenal sebelumnya dengan TB adrenal adalah tiga puluh satu tahun.<sup>5</sup> Sebagian besar kasus TB adrenal ditemukan sepuluh hingga lima belas tahun setelah infeksi inisial tuberkulosis.<sup>6</sup> Pada pasien ini belum dilakukan pemeriksaan histopatologis kelenjar adrenal untuk diagnosis definitif.

Tuberkulosis menyebabkan sekitar sepuluh hingga lima belas persen kasus *addison's disease*. Pembesaran kelenjar adrenal bilateral dengan *addison's disease* sangat erat hubungannya dengan infeksi, juga penyebab lainnya yang juga harus difikirkan yaitu tumor adrenal primer, karsinoma metastatik, atau akibat perdarahan (lebih jarang). TB adalah penyebab yang paling umum dari pembesaran kelenjar adrenal bilateral pada *addison's disease* di negara berkembang. TB adrenal biasanya melibatkan kelenjar adrenal bilateral akibat adanya rute penyebaran hematogen. Suatu penelitian memperlihatkan bahwa pada semua pasien *tuberculous addison's disease* melibatkan adrenal secara bilateral.<sup>7</sup> Penelitian lainnya menyatakan sembilan puluh satu persen pasien dengan *tuberculous addison's disease* melibatkan adrenal bilateral.<sup>8</sup>

Gambaran khas TB adrenal pada CT Scan adalah berupa pembesaran kelenjar adrenal, kalsifikasi dengan *central low attenuation*, dan *peripheral enhancement*. Gambaran radiologis *tuberculous addison's disease* bervariasi sesuai dengan durasi penyakit. Pada tahap awal, dalam satu tahun manifestasi, karena adanya granuloma dengan nekrosis kaseosa akibat penghancuran korteks adrenal pada CT scan dijumpai berupa massa yang membesar pada kelenjar. Saat durasi penyakit sudah lebih satu tahun, massa akan mengalami regresi dan perlahan akan kembali ke bentuk normal. Kemudian, kelenjar akan mengalami atrofi dan kalsifikasi.<sup>3</sup> Pada pasien ini diduga durasi TB adrenal yang dideritanya sudah melebihi satu tahun.

Terapi pada pasien dengan insufisiensi adrenal adalah terapi substitusi dengan glukokortikosteroid dengan atau tanpa mineralokortikoid. Pilihan terapinya antara lain hidrokortison pada keadaan emergensi, prednison, metilprednison, dan deksametason.<sup>1,2</sup> Terapi pengganti ini adalah *lifelong hormone therapy*.

Prednison dapat diberikan sekali sehari, dimana hidrokortison dibagi menjadi dua hingga tiga dosis per hari. Dosis prednison yang dianjurkan adalah 3-5 mg sekali sehari.<sup>4</sup> Terhadap pasien ini diberikan terapi metilprednisolon 6 mg (dosis ini ekuivalen dengan rentang anjuran dosis prednison, 3,75- 6,25 mg/ hari). Yang perlu diperhatikan pada penggunaan terapi substitusi hormon pada pasien insufisiensi adrenal ini adalah penggunaan dosis stress seperti pada keadaan *illness*, prosedur pembedahan, dan apabila pasien dirawat inap.

Prognosis pasien ini dengan terapi pengganti hormon yang diberikan, disertai dengan pemantauan klinis dan laboratorium menunjukkan adanya perbaikan. Penting sekali peranan edukasi penyakit dan terapi terhadap pasien dan keluarga dalam hal ini.

## SIMPULAN

Telah didiagnosis seorang pasien perempuan dua puluh delapan tahun dengan *tuberculous addison's disease*. Diagnosis pada pasien ini adalah berdasarkan klinis, laboratoris, dan *imaging*. Terhadap pasien diberikan terapi metilprednisolon oral 1x6 mg, yang dalam dua bulan terakhir dinaikan menjadi 1x8 mg. Pasien telah diterapi selama tujuh bulan. Selama terapi, dilakukan pemantauan klinis dan laboratoris. Pada pasien ini terjadi perbaikan klinis dan laboratoris.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Charmandari E, Nicolaidis N. Adrenal insufficiency. greece: division of endocrinology, metabolism, clinical research center. Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens. 2014;383(9935):2152-67.
2. World Anti-Doping Agency. Adrenal Insufficiency. TUE Physician Guidelines. USADA. 2017; Version 5.0: 1-13.
3. Maller VV, Afzal MO, Shankar S. Primary adrenal tuberculosis causing adrenal insufficiency. Hong Kong J. Radiol. 2016;19:e6-9.
4. Michels A, Nicole M. Addison disease: early detection and treatment principles. Colorado: University Rocky Vista. 2014;89(7):563-8.
5. Nomura K, Demura H, Saruta T. Addison's disease in Japan: characteristic and changes revealed in a nationwide survey. Intern Med. 1994;33(10): 602-6.

6. Alevritis EM, Sarubbi FA, Jordan RM, Peiris AN. Infectious causes of adrenal insufficiency. *South Med J*. 2003;96(9): 888–90.
7. Dabrowsk A, Tarach J, Prystupa A, Kurowska M. Addison disease due to tuberculosis of adrenal glands. *Journal of Preclinical and Clinical Research*. 2012;6(2):88–92.
8. Guo YK, Yang ZG, Li Y, Deng YP, Ma ES, Min PQ, *et al*. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologis correlation. *Eur J Radiol*. 2007;62(3):359–70.