

De vele gedaanten van het syndroom van Cushing

Nellie Jans

Het syndroom van Cushing is een zeldzame, maar potentieel dodelijke aandoening en het diagnostisch delay is aanzienlijk. De vorige publicatie erover in Huisarts & Wetenschap dateert alweer van 2004. Er zijn intussen nieuwe ontwikkelingen te melden. Daarom is het goed om het syndroom weer eens onder de aandacht te brengen.

CASUS: EEN VROUW MET EEN BEENFRACTUUR, HYPERTENSIE EN ERNSTIGE SLAAPPROBLEMEN

Een vrouw van 64 jaar is onlangs bij u geweest vanwege een spontane avulsiefractuur van de mediale malleolus; bij aanvullend onderzoek bleek zij osteopenie te hebben. In 2014 is bij haar hypertensie vastgesteld [192/100 en 170/100 mmHg] en sindsdien volgt ze het ketenzorgprogramma CVRM. Nu komt ze op aanraden van een bevriende internist bij u met het verzoek onderzoek te doen naar het syndroom van Cushing. De cortisolconcentratie in 24-uurs urine is 915 nmol (normaal 42–338), de nuchtere cortisolconcentratie bij dexamethason-suppressie 237 nmol/l (normaal < 50). U verwijst de patiënte naar een gespecialiseerd centrum. Daar stelt men de diagnose 'syndroom van Cushing'. Uit de speciële anamnese blijkt dat zij al jarenlang ontevreden is over haar bolle gelaat. Ze wordt 's nachts erg vaak wakker en heeft ook last van verhoogd associatief denken: ze moet bewust structuur aanbrengen in haar werkzaamheden. Hoewel ze een dieet volgt en intensief sport, stijgt haar gewicht langzaam. Medesporters zijn verbaasd over haar energieniveau. Ze heeft het altijd warm, met daarbovenop warmteaanvallen die ze goed kan onderscheiden van opvliegers. Door polyurie (4 liter per dag) heeft ze af en toe stressincontinentie. Bij het lichamelijk onderzoek ziet de endocrinoloog een plethorisch gelaat, een bisonnek en supraclaviculaire *fat pads*. Er is geen sprake van striae, centrale adipositas of spieratrofie. De bloeddruk (bij gebruik van 3 antihypertensiva) wisselt tussen 120/90 en 186/106 mmHg. De huid is atrofisch en bij frictie ontstaan gemakkelijk flapverwondingen.

Het syndroom van Cushing is een zeldzame ziekte, met een incidentie van 2 per miljoen Nederlanders per jaar. Gemiddeld zal een huisarts in diens hele werkzame leven slechts 1 patiënt met de diagnose syndroom van Cushing zien. De oorzaak is een overactieve bijnierschors. Door de langdurige en hoge blootstelling aan glucocorticoïden ontstaat vaak de karakteristieke 'cushinggestalte', maar omdat hypercortisolisme meerdere orgaansystemen beïnvloedt en op elke leeftijd kan ontstaan, heeft het syndroom meer verschijningsvormen. Zo beschreef *Huisarts & Wetenschap* in 2004 een jonge cushingpatiënte met amenorroe en extreme striae.¹ De langetermijnprognose is tamelijk ongunstig. Onbehandeld

is de ziekte dodelijk, hoe jonger de (intensieve) behandeling begint, hoe groter de kans op herstel. Diagnostiek en behandeling gebeuren in gespecialiseerde ziekenhuizen; voor huisartsen is het belangrijk mogelijke aangrijpingspunten voor de diagnose zo vroeg mogelijk te signaleren.

KLINISCH BEELD

Cortisol speelt een belangrijke rol in de stofwisseling en bij stress. Normaliter produceert de bijnierschors dit hormoon in een diurnaal ritme, met extra pulsen als de situatie daarom vraagt, maar bij hypercortisolisme verdwijnt dat ritme en verkeren lichaam en geest als het ware in een permanente staat van paraatheid. Daarbij worden vetreserves aangelegd op ongebruikelijke plaatsen en worden eiwitten in huid en spieren afgebroken. Zo ontstaat de karakteristieke cushinggestalte met een vollemaansgezicht, een bisonnek en vetafzetting. Er kan sprake zijn van supraclaviculaire *fat pads* (boven de sleutelbeenderen) of centrale obesitas (rondom de buik), deze kenmerken kunnen beide voorkomen bij het syndroom van Cushing. Dit ziet men ook wel bij bijvoorbeeld overgewicht, maar onderscheidend voor cushing is het zogeheten plethorische gelaat met zwelling en diffuse roodheid [**infographic**]. Abdominale vetafzetting verhoogt het risico op diabetes en hart- en vaatziekten en doordat cortisol ontstekingsreacties onderdrukt, verlopen ernstige ontstekingen (zoals pancreatitis) soms vrijwel symptomloos. Hypertensie is een rechtstreeks gevolg van de ziekte, en vaak ook het presenterende symptoom.² Verder is bij het syndroom van Cushing door de langdurige blootstelling aan glucocorticoïden logischerwijze ook het risico op secundaire osteoporose verhoogd.³

De ziekte van Cushing in engere zin wordt veroorzaakt door een hypofyseadenoom. Vaak zijn daarbij ook andere functies van de hypofyse verstoord, zoals de productie van antidiuretisch hormoon, waardoor diabetes insipidus ontstaat, of de aansturing van de schildklier.

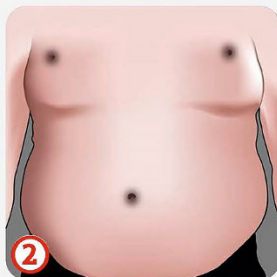
Het syndroom van Cushing ontstaat meestal geleidelijk, in enige maanden tot jaren, soms schoksgewijs. De vrouw-man-verhouding is 3:1, de leeftijd waarop de eerste klachten vermoedelijk ontstaan varieert van 3,6 tot 77,7 jaar (gemiddeld 41,4 jaar).⁴ Bij Nederlandse cushingpatiënten ligt er gemiddeld 6,5 jaar tussen dat moment en de uiteindelijke diagnose. Bij 68% van de patiënten klopte de eerste diagnose niet, bij 20% was na 5 jaar nog geen diagnose gesteld.⁵

Infographic

Wat is Cushing?



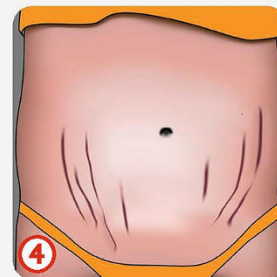
1 Een rond en opgeblazen gezicht (moonface).



2 Vetopstapeling rond de buik (centrale obesitas).



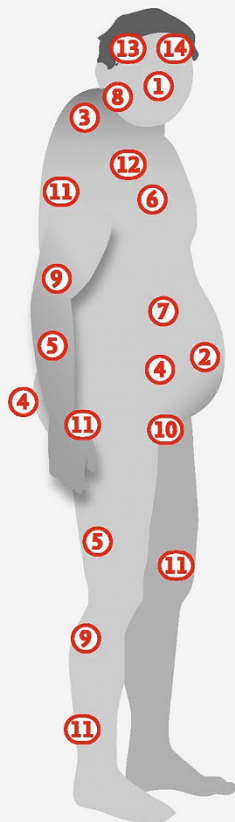
3 Vetopstapeling rond de nek (buffalo hump).



4 Zwangerschapsstrepen op de buik en billen (striae).



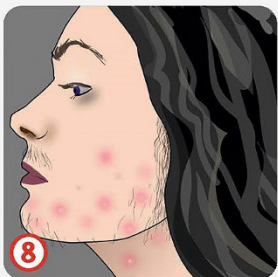
5 Spieraftak met als gevolg dunne armen en benen en verminderde spierkracht.



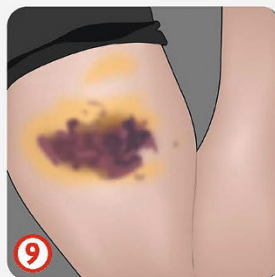
6 Hoge bloeddruk.



7 Een te hoog suikergehalte in het bloed (suikerziekte).



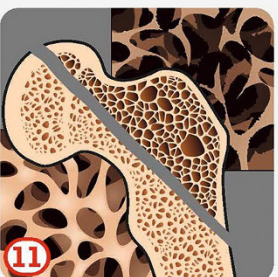
8 Acne van de huid. Overbeharing (hirsutisme).



9 Dunne en broze huid. Blauwe plekken.



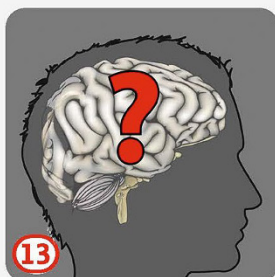
10 Menstruatieproblemen. Verminderde vruchtbaarheid.



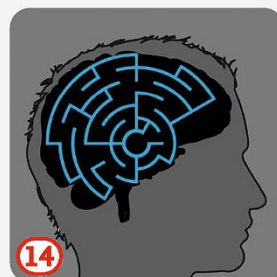
11 Brozere botten (verminderde botdichtheid).



12 Vermoeidheid en slaapproblemen.



13 Geheugen- en concentratieproblemen.



14 Stemningsproblemen, zoals een depressie, euforie of een psychose.

Met toestemming overgenomen van BijnierNET. Voor de volledige Infographic, zie www.bijniernet.nl.

DIAGNOSTIEK

Nadat een externe oorzaak (gebruik van glucocorticoïden) is uitgesloten, kan de huisarts laboratoriumonderzoek aanvragen om een vermoeden van endogeen hypercortisolisme te bevestigen. Dat kan door 2 cortisolbepalingen in 24-uurs urine of in een nuchter bloedmonster onder dexamethasonsuppressie (de patiënt neemt dan de voorafgaande avond rond 23:00 uur 1 mg dexamethason). Ook kan men 2 cortisolbepalingen in speeksel doen, beide omstreeks middernacht.⁶

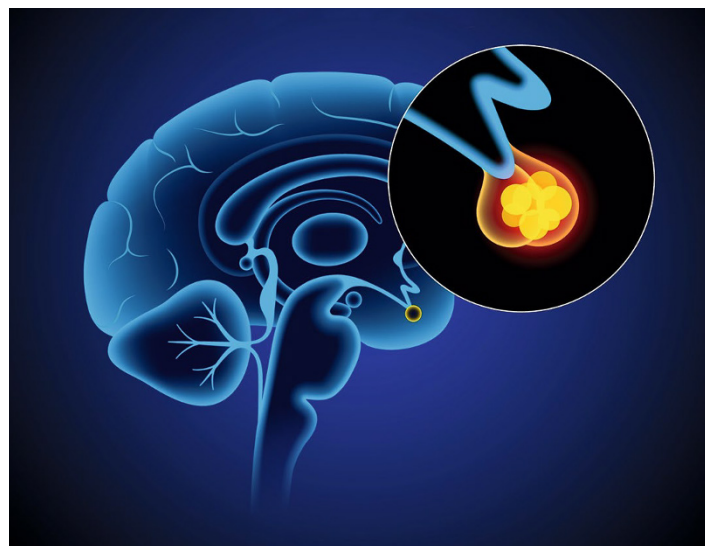
Bij aangetoond hypercortisolisme volgt verder biochemisch onderzoek naar mogelijke oorzaken. Deze tests zijn lastig te interpreteren en moeten daarom worden uitgevoerd door een gespecialiseerde endocrinoloog.⁵ Ook met uitgebreid beeldvormend onderzoek kan de oorzaak niet altijd worden achterhaald.⁷

Endogeen hypercortisolisme wordt meestal (65-75%) veroorzaakt door een ACTH-producerend hypofyseadenoom (de ziekte van Cushing in engere zin), of door een cortisolproducerend bijnieradenoom (5-10%).

BEHANDELING

Bij de ziekte van Cushing is tromboseprofylaxe geïndiceerd vanaf de diagnose tot 3 maanden na remissie. Transsfenoïdale adenomectomie is de behandeling van eerste keuze.⁸ Om het operatierisico te verminderen krijgt de patiënt minstens 3 maanden een voorbehandeling ter verlaging van het cortisolgehalte.⁵ Vanaf de start van deze voorbehandeling geldt een stressprotocol voor bijnierinsufficiëntie. Standaard informeert de endocrinoloog de huisarts over deze procedure, zie [gerelateerde content] bij dit artikel.

Omdat er na de behandeling sprake is van bijnierschorsinsufficiëntie, treedt een steroidonttrekkingssyndroom op met ernstige spier- en gewrichtsklachten, malaise, moeheid en emotionele labiliteit.⁹ Glucocorticoïdsuppletie blijft dus nodig; deze wordt langzaam afgebouwd totdat de bijnierfunctie zich heeft hersteld. In onderzoek blijkt 58% van de patiënten na



De ziekte van Cushing wordt veroorzaakt door een hypofyseadenoom. Vaak zijn daarbij ook andere functies van de hypofyse verstoord.

Foto: Shutterstock

5 jaar hersteld, met een mediane hersteltijd van 17 maanden, maar de kans op herstel neemt af met de leeftijd.¹⁰ Veel patiënten blijven ook na volledig herstel afhankelijk van enige vorm van suppletie. Het karakteristieke fenotype verbetert na de behandeling aanzienlijk, maar lang niet alle veranderingen in lichaamssamenstelling, cardiovasculair risicoprofiel en cognitieve functies verdwijnen altijd.¹¹ De kwaliteit van leven blijft beperkt, ook bij patiënten die langdurig in remissie zijn.¹² Vaak blijven er klachten van het bewegingsapparaat en is de vitaliteit afgenomen.¹³ Wat het beste revalidatietraject is, is onduidelijk.¹⁴

BESCHOUWING

Het syndroom van Cushing is een zeldzame, ernstige en complexe aandoening. Vroege opsporing is van belang, maar de samenhang tussen de vele klachten en verschijnselen is niet altijd meteen duidelijk en het 1-klacht-per-consultprincipe maakt het er niet makkelijker op. Voor de huisarts is het de kunst om te midden van het alledaagse het ongewone te signaleren, door een niet-pluisgevoel of door goed luisteren, vragen en kijken.¹⁵

Onze patiënte met een beenfractuur, hypertensie en ernstige slaapproblemen laat dat goed zien. Toen bij haar hypertensie werd vastgesteld, was haar bloeddruk > 180 mmHg. Volgens de richtlijnen is dat een ernstig verhoogde, enkelvoudige cardiovasculaire risicofactor die kan wijzen op secundaire hypertensie, en achteraf bleek het een rode vlag. Hypertensie, diabetes mellitus en overgewicht komen echter ook veel voor bij patiënten zonder het syndroom van Cushing. Des te belangrijker is het om bedacht te zijn op secundaire hypertensie en oog te hebben voor bijkomende signalen daaromtrent. Bij onze patiënte waren tijdens de CVRM-controles haar energieke gedrag en continu blozende, bolle gelaat wel opgevallen, maar of stressgedrag een oorzaak is (van hypertensie)

DE KERN

- Het syndroom van Cushing is een zeer zeldzame, maar ernstige aandoening met veel verschijningsvormen.
- De onderliggende oorzaak, hypercortisolisme, tast bijna alle organen aan en de langetermijnprognose is tamelijk ongunstig.
- De kans op herstel neemt af met de leeftijd, daarom is vroegtijdige signalering erg belangrijk.
- Behandeling van de ziekte van Cushing leidt tot bijnierschorsinsufficiëntie, de nabehandeling is zwaar en gaat gepaard met het corticoïdonttrekkingssyndroom.
- Multidisciplinaire revalidatie vanaf het begin is aan te raden.

of juist een gevolg (van hypercortisolisme) is niet makkelijk te zien. De diffuse roodheid van het plethorische gelaat, achteraf een duidelijke aanwijzing, is goed te onderscheiden van rosacea. Ook het langzaam toenemende gewicht ondanks dieet- en beweegmaatregelen was een vingerwijzing voor mogelijke secundaire oorzaken. Patiënte meldde haar slaapklachten niet actief bij de huisarts, maar desgevraagd vertelde ze dat ze elke dag vroeg en vermoeid ging slapen maar dan de hele nacht door steeds opnieuw wakker werd. Slaapproblemen hebben zelden een onderliggende somatische oorzaak, maar goed uitvragen van het slaappatroon kan zinvol zijn.

Osteopenie komt veel voor bij postmenopauzale vrouwen, ook zonder bekende risicofactoren. Bij onze patiënte was de spontane avulsiefractuur de clou die leidde tot de diagnose. Haar botdichtheid was in 2 jaar tijd met 3,2% afgenomen, ondanks vitamine D-suppletie en adequate voeding, beweging en krachttraining. De patiënte beschreef haar huid, met name die op de handen, als de huid van een 95-jarige. Ze tuinierde veel en al bij klein letsel ontstonden er flapverwondingen op de onderarmen. Een grote discrepantie tussen een jeugdig, blozend uitziend gelaat en een verouderde huid zal niet gemakkelijk een vermoeden oproepen, maar zal een bestaand vermoeden zeker ondersteunen.

Tot slot had onze patiënte beginnende stressincontinentie. Daarbij denkt men, zeker op deze leeftijd, zelden aan een somatische oorzaak. Pas bij navragen bleek er sprake van een dagelijkse polyurie van ruim 4 liter, zonder dorstgevoel. Dit was haar natuurlijke reactie op de diabetes insipidus.

TOT SLOT

Het syndroom van Cushing heeft een zeer variabele presentatie in ontstaanssnelheid, uiterlijke kenmerken, klachten en complicaties. Wij zagen een vrouw bij wie de ziekte van Cushing zich ontwikkelde over een periode van meer dan 10 jaar, met wisselende activiteit en zonder kenmerkende spieratrofie. Gelukkig waren er nog geen ernstige complicaties. Bij zo'n langzaam progressief beeld is moeilijk te bepalen waar de grens van het normale wordt overschreden, maar het helpt om alert te blijven op mogelijk onderliggende oorzaken. Goed luisteren, vragen en kijken blijft het motto. ■

DANKBETUIGING

De auteur dankt dr. A.C. van Bon, endocrinoloog, M. Hart, huisarts, K.J.F. van Veen, huisarts en dr. A.C. van der Ven, endocrinoloog, voor hun bijdragen aan de totstandkoming van dit artikel.

LITERATUUR

- Schers H. Once in a life time: de ziekte van Cushing. Huisarts Wet 2004;47:468-71.
- Stehouwer CD, Koopmans RP. Leerboek interne geneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghuim, 2017.
- Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2011.
- Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology 2010;92 Suppl 1:1-5.
- Noordzij A, Smans L, Hermus A. Kwaliteitsstandaard bijnieraan- doeningen. Soest: Stichting BijnierNET, 2017.
- Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzeke- ringen, 2003.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2807-31.
- Broersen LH, Andela CD, Dekkers OM, Pereira AM, Biermasz NR. Improvement but no normalization of quality of life and cognitive functioning after treatment of Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:5325-37.
- Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, Ritzel K, Bidlingmaier M, Geyer LL, et al. Time to recovery of adrenal function after cura- tive surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1300-8.
- Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, Den Heijer M, Hermus AR. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercor- tisolism? Eur J Endocrinol 2012;167:687-95.
- Heijmans MJ, Rijken PM. De impact van de ziekte van Addison, het syndroom van Cushing of AGS op het dagelijks leven en de zorg. Utrecht: NIVEL, 2006.
- Berr CM, Stieg MR, Deutschbein T, Quinkler M, Schmidmai- er R, Osswald A, et al. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: evaluation of the German Cushing's Registry. Eur J Endocrinol 2017;176:737-46.
- Roerink SH. Long-term impact of endocrine tumors [proef- schrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2019.
- Opstelten W. Oog voor het ongewone. Ned Tijdschr Geneesk 2021;165:B1917.

Jans PG. De vele gedaanten van het syndroom van Cushing. Huisarts Wet 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1375-9.
Arnhem: P.G.W. Jans, kaderhuisarts Diabetes en kaderhuisarts Ouderen, p.jans@ramacon.nl.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.