

Once in a life time: de ziekte van Cushing

Henk Schers

Inleiding

Overproductie van bijnierschorsormoon door een centrale oorzaak leidt tot een bonte verzameling klinische verschijnselen. Hieraan is de naam verbonden van de Amerikaanse hersenchirurg Harvey Cushing.¹ Deze beschreef de ziekte van Cushing in het begin van de vorige eeuw.² De ziekte van Cushing moet onderscheiden worden van het syndroom van Cushing dat het klinische syndroom omhelst, ongeacht de oorzaak. Behalve door de ziekte van Cushing kan het syndroom van Cushing worden veroorzaakt door tumoren van de bijnierschors of door exogene toediening van corticosteroiden. De ziekte van Cushing is voor de huisarts een witte raaf binnen het brede aanbod aan kleine kwalen en alledaagse ziekten.

Tijdens mijn opleiding gaven hooggeleerde endocrinologen nog vele uren college over de ziekte van Cushing. De redenen hiervoor lijken duidelijk: de pathofysiologie van de aandoening is interessant, de didactische potentie groot en de verschijningsvorm indrukwekkend. En het aardige is dat zelfs een gewone huisarts deze zeldzame aandoening wel eens te zien krijgt.

Ik had in 10 jaar huisdokteren nog nooit iemand met de ziekte van Cushing gezien. De overgeslagen menstruatie bij de 18-jarige Betty deed me er in het eerste consult dan ook helemaal niet aan denken. De striae op de benen in het tweede consult een klein beetje, maar echt serieus dacht ik er nauwelijks aan. Uiteindelijk zorgde een terloopse opmerking van de praktijkassistente: 'Ze is toch wel dik geworden', dat de diagnose zich in een flits openbaarde.³

In deze klinische les doorloop ik aan de hand van mijn ontmoetingen met Betty de vroege aanwijzingen voor het bestaan van de ziekte van Cushing, de diagnostiek, de hedendaagse behandeling en de zorg door de huisarts tijdens het beloop van de ziekte. Omdat Betty het onderwerp is in deze klinische les, heb ik haar gevraagd er ook zelfs iets over te schrijven. Haar eigen tekst staat in de kaders.

Betty

De 18-jarige Betty heeft een afspraak op mijn spreekuur. Ze woont thuis met haar jongere broertje en haar beide ouders. Ik heb haar nog nooit gezien. Ruim 4 jaar geleden bezocht ze voor

Auteursgegevens

UMC St Radboud Nijmegen, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: H.J. Schers, huisarts te Lent.
Correspondentie: H.Schers@hag.umcn.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

het laatst een van mijn collega's met wat schilfering in het gezicht. Ze komt nu samen met haar moeder.

De eerste aanwijzing: een overgeslagen menstruatie

Betty lijkt een vriendelijke, wat introverte adolescent. Op het eerste oog vallen me vooral haar overgewicht, een vette huid en het puisterige gezicht op. Ze is scholiere en werkt in haar vrije tijd bij de dorpskruidenier. Haar klacht is dat ze nu al twee keer een menstruatie heeft overgeslagen en ze vraagt zich af of dit kwaad kan. Betty geeft aan dat er in de afgelopen maanden veel dingen zijn gebeurd die de nodige stress veroorzaakten. Ze is zeker niet zwanger. Ik begrijp dat haar gewicht recent niet veranderd is. Ook het beharingspatroon is onveranderd. Ze klaagt wel over haar benen die dikker worden en lelijke strepen gaan vertonen. Bij het lichamelijk onderzoek vind ik aan de buik geen bijzonderheden, het beharingspatroon is normaal en er zijn inderdaad wat rozige striae op de billen en bovenbenen. Dat lijkt me op zich niet vreemd bij het overgewicht op deze leeftijd.

Het hele verhaal is begonnen met de menstruatie die wegbleef. Het is me wel eens verteld dat het een keer uit kon blijven, maar twee maanden achter elkaar was volgens mij niet goed. We besloten hiervoor naar de huisarts te gaan omdat die mij misschien wel kon geruststellen. Ik wist niet wat dit kon betekenen. Kon ik nou geen kinderen krijgen of zat er ergens iets verstopt? Ik begon me de ergste scenario's al te bedenken: als het maar geen inwendig onderzoek zou worden! Maar dit viel achteraf mee. Ik kreeg een hormoonkuurtje om de menstruatie weer op te wekken en dit lukte.

Ik overweeg dat een overgeslagen menstruatie in de huisartsenpraktijk geen zeldzame klacht is. Meestal heeft het te maken met stress, intensieve sportieve training of met pilgebruik. Soms is er sprake van zwangerschap.

Bij Betty denk ik vooral aan een amenorroe door stress. Stress beïnvloedt de cyclus doordat in die situatie endogene corticosteroiden worden geproduceerd. Eventueel zou ook er ook iets hormonaals aan de hand kunnen zijn zoals polycysteuze ovaria of iets met de schildklier. Bij polycysteuze ovaria zijn door onbekende oorzaak de LH-spiegel en het oestrogeengehalte verhoogd. Dit leidt tot remming van het FSH, waardoor de ovulatie kan uitblijven. Datzelfde geldt wanneer er een functiestoornis van de schildklier is. Bij Betty laat ik hormonale screening voorlopig maar even zitten.

Uitleg geven en rustig afwachten tot de menstruaties zich herstellen is bij een uitblijvende menstruatie meestal de juiste aanpak. Ik bespreek met Betty dat de verschijnselen waarschijnlijk te maken hebben met de stress en dat we mede om haar gerust te stellen een onttrekkingsbloeding kunnen opwekken met medicijnen. We kunnen dan zien of baarmoeder en eierstokken nog goed werken. Ze wil dat graag, en ik besluit om haar 10 dagen lynestrenol voor te schrijven. Verder beloof ik nog eens na te vragen wat de behandelingsmogelijkheden zijn met betrekking tot de striae. Ik vraag haar terug te komen na de onttrekkingsbloeding.

De tweede aanwijzing: strepen op de benen

Het volgende consult is kort. Betty vertelt me dat ze tevreden is. Na het innemen van de medicijnen heeft ze weer gewoon gemenstrueerd. Dat heeft haar gerustgesteld. Ze vertelt me dat de striae wel zijn gebleven en zelfs een beetje zijn toegenomen. Ik heb nog niet naar behandelingsmogelijkheden gezocht. Ik maak een digitale foto – we zijn net begonnen met teledermatologie – en stuur die per e-mail naar een dermatoloog. Het antwoord laat even op zich wachten.

De derde aanwijzing: een terloopse opmerking

Uiteindelijk bericht de dermatoloog dat het inderdaad lelijke striae zijn en dat daaraan weinig te doen valt: 'Dat zie je wel vaker bij snelle toename van het lichaamsgewicht.' Hij adviseert een huidtherapeute, en meldt dat voor de academische volledigheid nog gedacht zou kunnen worden aan een hormonale screening. Dat lijkt me inderdaad wat ver gezocht. Ik zal Betty in de komende dagen gaan bellen met het advies om een huidtherapeute te raadplegen. Nog voor ik Betty heb gebeld, vertel ik



▲ jeugdfoto van Betty



Betty voor de operatie ►

tijdens de koffiepauze aan een van de assistentes dat de e-mail eindelijk binnen is. Ze zegt dan terloops dat Betty erg veranderd is in het afgelopen jaar: 'Gek hè, een jaar geleden zag ze er nog best leuk uit.'

Plotseling schiet het door mijn hoofd: ik zie in een flits het plaatje uit een oersaai collegesyllabus van bijna twintig jaar geleden. Dit moet een Cushing zijn. Zonder het nog eens na te zoeken bel ik Betty dat ik wat bloed wil prikken. Binnen enkele dagen blijkt hieruit dat het nuchtere cortisol verhoogd is.

Mijn omgeving ging zich er ook mee bemoeien. Mensen die mij een lange tijd niet hadden gezien, maakten wel een opmerking over mijn lichaam of gewicht. Ik was vooral opgeblazen in mijn gezicht. Tijdens een verjaardag durfde ik al geen stukje gebak te nemen omdat ik bang was voor de reacties die ik zou krijgen. Zoiets komt erg hard aan. Eén keer ben ik in huilen uitgebarsten en wilde ik niet meer zo zijn. Ik was jaloers op de mensen die wel in de mooie strakke trendy kleren rondliepen en die in het weekend gingen stappen. De hele periode waarin ik ziek was heb ik in kleding gelopen die alles zoveel mogelijk bedekte. Ik schaamde me eigenlijk zonder te weten wat er met me aan de hand was.

Terugkijkend kunnen we bij Betty nogal wat verschijnselen vaststellen die passen bij de ziekte van Cushing: amenorroe, striae, acne, obesitas en het vollemaansgezicht. De herkenning verliep echter niet door inductie of het combineren van verschijnselen, maar door een typische 'flitsdiagnose'.³ Andere verschijnselen die vaak vóórkomen zoals hoge bloeddruk, glucose-intolerantie, osteoporose en stemmingsstoornissen zijn in de consulten niet aan de orde geweest.

De ziekte van Cushing is zeldzaam. De huisarts komt de ziekte in zijn actieve loopbaan meestal niet tegen. De gemelde incidentie is 0,1 tot 1,0 per 100.000 per jaar.⁴ En hoewel de kans op het diagnosticeren van een patiënt dus bijzonder laag is voor de individuele huisarts, zullen in het komende jaar toch tussen de 15 en 150 H&W-lezers een nieuw geval ontdekken. Het overgrote deel van deze gevallen wordt veroorzaakt door een klein adenoom in de hypofyse. Dit adenoom produceert corticotropine (ACTH). Normaliter wordt de aanmaak van ACTH in de hypofyse gestimuleerd door het *corticotropin-releasing hormone* (CRH) uit de hypothalamus. ACTH stimuleert op zijn beurt de bijniere tot productie van cortisol. De cortisolspiegel heeft een remmende invloed op de afscheiding van ACTH. De cortisolspiegel in het bloed kent een dagritme met een piekwaarde in de ochtend en een dalwaarde in de avond. Bij de ziekte van Cushing wordt dit dagritme verstoord. Ook in allerlei andere situaties, zoals bij stress, depressie, pijn en infecties kan deze verstoring van het dagritme optreden. Ook hierbij kunnen de avond- en nachtwaarden verhoogd zijn. De verhoogde cortisolspiegel in het bloed is de oorzaak van de klinische verschijnselen. Ik bepaalde bij Betty het nuchtere cortisol, maar achteraf is dat eigenlijk geen goed diagnosticum. Andere bepalingen zoals de 24-uurs-cortisoluitscheiding in de

urine of de korte dexamethasonsuppressietest zijn veel gevoeliger.⁵ De korte dexamethasonsuppressietest is een screeningstest die poliklinisch wordt uitgevoerd: 's avonds wordt 1 mg dexamethason toegediend. Dit leidt bij gezonden – door remming van het ACTH – tot verlaagde cortisolspiegels in de ochtend. Bij de ziekte van Cushing is dat veel minder het geval omdat de cortisolspiegel nauwelijks te onderdrukken is door dexamethason. Onvoldoende daling van de ochtendcortisolwaarde zal dan ook leiden tot verder onderzoek; een sterke daling sluit de ziekte van Cushing uit.

De verdere diagnostiek en behandeling

Het algemeen ziekenhuis

Ik bel Betty op en vertel haar dat ik denk aan een hormonale ziekte. Als ze naar het spreekuur komt, blijkt de bloeddruk normaal: 130/78 mmHg. Ik verwijs haar naar de perifere internist om het verder uit te zoeken. Deze doet een 'lange dexamethasonsuppressietest'. De uitslag wijst sterk in de richting van de ziekte van Cushing.

Voor de lange dexamethasonsuppressietest is een klinische opname van minimaal twee dagen nodig; deze test is gevoeliger en specifiekere dan de korte test. Hierbij dient men acht doses dexamethason toe met intervallen van zes uur. De doseringen dexamethason, soms in opklimmende dosering, die in de literatuur worden beschreven, lopen uiteen en de interpretatie van de uitslagen is niet eenvoudig.⁵⁻⁸ Naast de lange suppressietest worden nog vele andere tests beschreven, waaronder de nachtelijke bepaling van het serumcortisol, de 'overnight dexamethasontest' en de intraveneuze dexamethasontest. Deze tests liggen op het terrein van de specialist.

In het ziekenhuis kwam ik bij een internist terecht en die vertelde mij dat de ziekte die ik had erg slecht was voor mijn hele lichaam en consequenties had voor mijn verdere leven. Er moest iets aan gedaan worden of ik het wilde of niet. Hij vertelde mij dat ik er binnen een maand vanaf was. Ik werd een week lang opgenomen voor allerlei hormoonstestjes. Deze testjes vielen mee. Na deze week moest ik nog een keer terugkomen voor een test. Tussentijds moest ik viermaal daags medicijnen nemen die er al vast voor zorgden dat ik afviel zodat de operatie soepeler zou verlopen.

Het academisch ziekenhuis

Betty wordt na het stellen van de diagnose verwezen naar de academische collega. Bij nader inzien had ik dat beter meteen kunnen doen. De expertise in een perifere ziekenhuis is beperkt en de uiteindelijke chirurgische behandeling kan men er meestal niet uitvoeren.

De academische endocrinoloog concludeert dat er sprake is van een hypofysaire ziekte van Cushing. Op de MRI-scan wordt een deviatie van de hypofysesteel gezien, wat kan wijzen op een adenoom. Betty wordt op de wachtlijst geplaatst voor een trans-

sferoïdale hypofyse-exploratie. In de tussentijd wordt ze ingesteld op metyrapon dat de perifere cortisolsynthese remt, en daarnaast krijgt ze dexamethason om in de steroïdbehoefte te voorzien. Bij stress, ziekte of koorts neemt de steroïdbehoefte sterk toe en dan moet de medicatie worden aangepast. Het vigerende advies is om bij koorts de dosering dexamethason per graad temperatuurstijging op te hogen (38 °C dosering verdubbelen; 39 °C verdriedubbelen, 40 °C verviervoudigen), en bij stress zoals een rijexamen de dosering te verdriedubbelen. Overleg met een internist is in die gevallen natuurlijk ook mogelijk. Vaak krijgen patiënten zelf hiervoor richtlijnen mee in de vorm van een patiëntenfolder.

Ik probeer Betty een paar keer thuis te bezoeken, maar ze is alweer aan het werk. Uiteindelijk tref ik haar toch. Ik bespreek met haar nog eens dat ze bij ziekte en koorts erop moet toezien dat ze extra medicijnen krijgt, maar dat weet ze natuurlijk allang.

Toen ben ik opgenomen in het UMC. Daar moest ik die test weer opnieuw doen samen met wat andere testjes. Dit heeft ook weer een week geduurd. Er was mij al verteld dat ik een ander onderzoek zou kunnen krijgen als de test geen duidelijkheid gaf. Hier zag ik tegenop. Ik hoopte maar dat dit niet hoefde. Maar helaas. Toen ik na een dag werken thuiskwam kreeg ik het te horen. Het moest toch! Langzaam rolden me de tranen over mijn wangen... Weer werd ik een week opgenomen. Het onderzoek viel achteraf mee. Niet dat ik hem met plezier overdoe, maar als het moet... Gedurende de onderzoeken ben ik een aantal keren door een MRI-scan geweest. Na het laatste onderzoek wisten ze waar ze me aan moesten opereren.

Al met al duurt het stellen van de diagnose erg lang. Pas na een halfjaar is er zekerheid. De wachttijd tot de operatie duurt dan opnieuw een halfjaar.

Precies één jaar na het consult vanwege de wegblijvende menstruaties wordt Betty geopereerd. Omdat ik in de buurt ben, bezoek ik haar in het ziekenhuis enkele dagen na de operatie. Ik weet niet zo goed wat ik moet verwachten, maar hoop dat ze een beetje aanspreekbaar is. Ik verwacht veel medische apparatuur rondom het bed.

De geslaagde transsferoïdale ingreep

De werkelijkheid blijkt anders. Als ik haar kamer binnenloop, zit ze aangekleed op bed, de tas ingepakt voor de thuisreis. De operatie stelde blijkbaar weinig voor, ze mag vandaag al naar huis. Transsferoïdale hypofysectomie is de ingreep van keuze bij de ziekte van Cushing. Het succespercentage ligt op 80-90%.^{4,9} Na de operatie is het nodig om enige tijd exogene corticosteroiden te gebruiken. Het kan al met al 4-12 maanden duren voordat het feedbackmechanisme van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras zich heeft hersteld. De medicatie kan dan uitgesloten worden. Minder dan 10% van de geopereerden krijgt verschijnselen van hypopituitarisme.⁹

Na de opname

Als ik Betty na haar thuiskomst wil bezoeken, blijkt ze opnieuw alweer aan het werk. Ze voelt zich blijkbaar goed. Ik zie haar pas driekwart jaar later terug. Ze is dan met haar vriend die ze getroffen heeft op de polikliniek endocrinologie. Ze komt nu voor klachten die van doen hebben met het gewone huisartsenwerk. Ze voelt zich verder uitstekend en gebruikt nog steeds een half tabletje dexamethason per dag.

Uit het beperkte onderzoek dat verricht is naar de prognose na operatieve behandeling blijkt dat de levensverwachting voor patiënten met de ziekte van Cushing normaal is. Toch lijkt de gemiddelde kwaliteit van leven van patiënten op de langere termijn wat verminderd. Dit geldt voor het sociaal, emotioneel en fysiek functioneren en voor de vitaliteit.¹⁰ In een Fins onderzoek hervatte desondanks ruim 80% van de patiënten het werk.¹¹

De striae beginnen al weg te trekken en ik ben al 8 kg kwijt. Mijn gezicht is niet meer opgeblazen en mijn haar begint weer dikker te worden en mijn menstruatie is teruggekomen. Dit zijn allemaal tekenen dat het goed met me gaat. We zijn er nog lang niet, maar beetje bij beetje, stukje bij stukje komt het allemaal goed. Ik ben blij dat dit allemaal achter de rug is en dat ik weer als een gezond persoon door het leven kan.



Betty één jaar na de operatie

Conclusies

De ziekte van Cushing is zeldzaam en de huisarts zal de diagnose niet vaak in zijn differentiële diagnostiek betrekken. Deze casus laat zien dat het af en toe goed is er toch aan te denken. Bij onbegrepen gewichtstoename, een opgeblazen gelaat, bij het ontstaan van roze striae of bij ribfracturen zonder flink trauma bij jonge mensen is het goed om de diagnose te overwegen. Gericht vragen stellen en zoeken naar andere verschijnselen is dan genoeg. Dat kan zonder aanvullende diagnostiek. Eigenlijk is een serieus klinisch vermoeden voldoende voor verwijzing. Het eigen vermoeden serieus nemen blijkt dan het belangrijkste. In de huisartsenpraktijk is bij twijfel een 24-uursbepaling van het cortisol in de urine of een korte dexamethasonsuppressietest aan de hand van het *Diagnostisch Kompas*⁵ eenvoudig uit te voeren. Uitgebreidere diagnostiek en behandeling zijn het terrein van de gespecialiseerde endocrinoloog. Het diagnostische en preoperatieve traject is erg lang.

Uiteindelijk werd Betty bijna een jaar na de verwijzing pas geopereerd. Het is dan aftasten of ongevraagde tussentijdse contacten op prijs worden gesteld. In de vaak langdurige periode dat de hypothalamus-hypofyse-bijnieras slecht functioneert, is het voor de huisarts goed om te weten dat patiënten als Betty bij koorts en ziekte extra corticosteroïden toegediend moeten krijgen.

Literatuur

- 1 Beijer T, Apeldoorn CGL. Woordenboek van medische eponiemen. Houten/Diegem: Bohn Stafleu van Loghum, 1996.
- 2 Cushing H. Medical Classic. The functions of the pituitary body: Harvey Cushing. Am J Med Sci 1981;281:70-8.
- 3 De Jongh TOH, Van Ruijven AGH. Waarom sluiten NHG-standaarden onvoldoende aan bij de diagnostiek van de huisarts? Diagnostiek op basis van kennis en ervaring. Huisarts Wet 2000;43:340-2.
- 4 Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. Lancet 2001;357:783-91.
- 5 Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor zorgverzekeringen. Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- 6 Levy A, Lightman SL. Diagnosis and management of pituitary tumours. BMJ 1994;308:1087-91.
- 7 Newell-Price J, Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome. Lancet 1999;353:2087-8.
- 8 Hurel SJ, Kendall-Taylor P, Baylis PH. Pituitary tumours. BMJ 1994;309:130.
- 9 Van Aken MO, Singh R, Van den Berge JH, Tanghe HL, Pieterman H, De Herder WW. Ziekte van Cushing: succesvollere chirurgie door verbeterde preoperatieve tumorlokalisatie. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1455-9.
- 10 Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-23.
- 11 Pikkarainen L, Sane T, Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. J Intern Med 1999;245:463-8.