

# *Hypercortisolisme (of toch niet?)*

Gabor Linthorst

Internist endocrinoloog

Internist voor erfelijke stofwisselingsziekten

Principal educator

# Leerdoelen

---

- Interpretatie van cortisol waarden
  - (soms best lastig)
- Kliniek van hypercortisolisme
- Wat, hoe en wanneer te bepalen ?
- Real-life casuïstiek

# Vrijdagmiddag 16:00 uur

---

- U wordt gebeld door een AIOS interne geneeskunde.
- Bij een patient is een cortisol uitslag bekend geworden: 900 nmol/l.
- Past dat bij hypercortisolisme ?

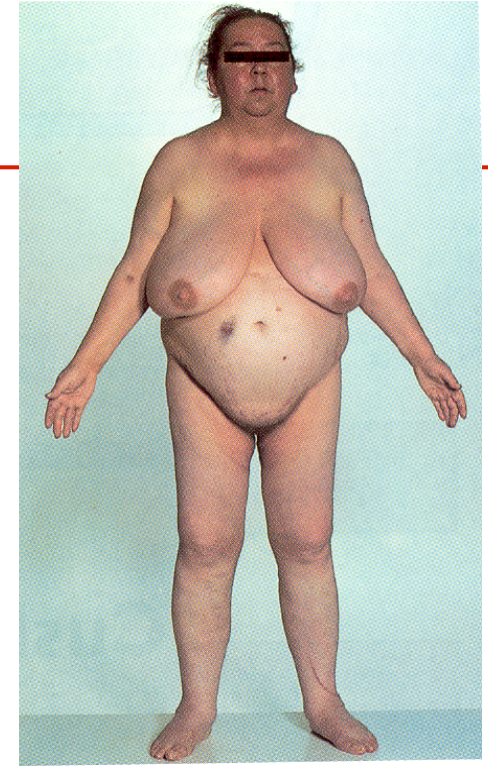
# Wat dient u te weten over deze afname?

---

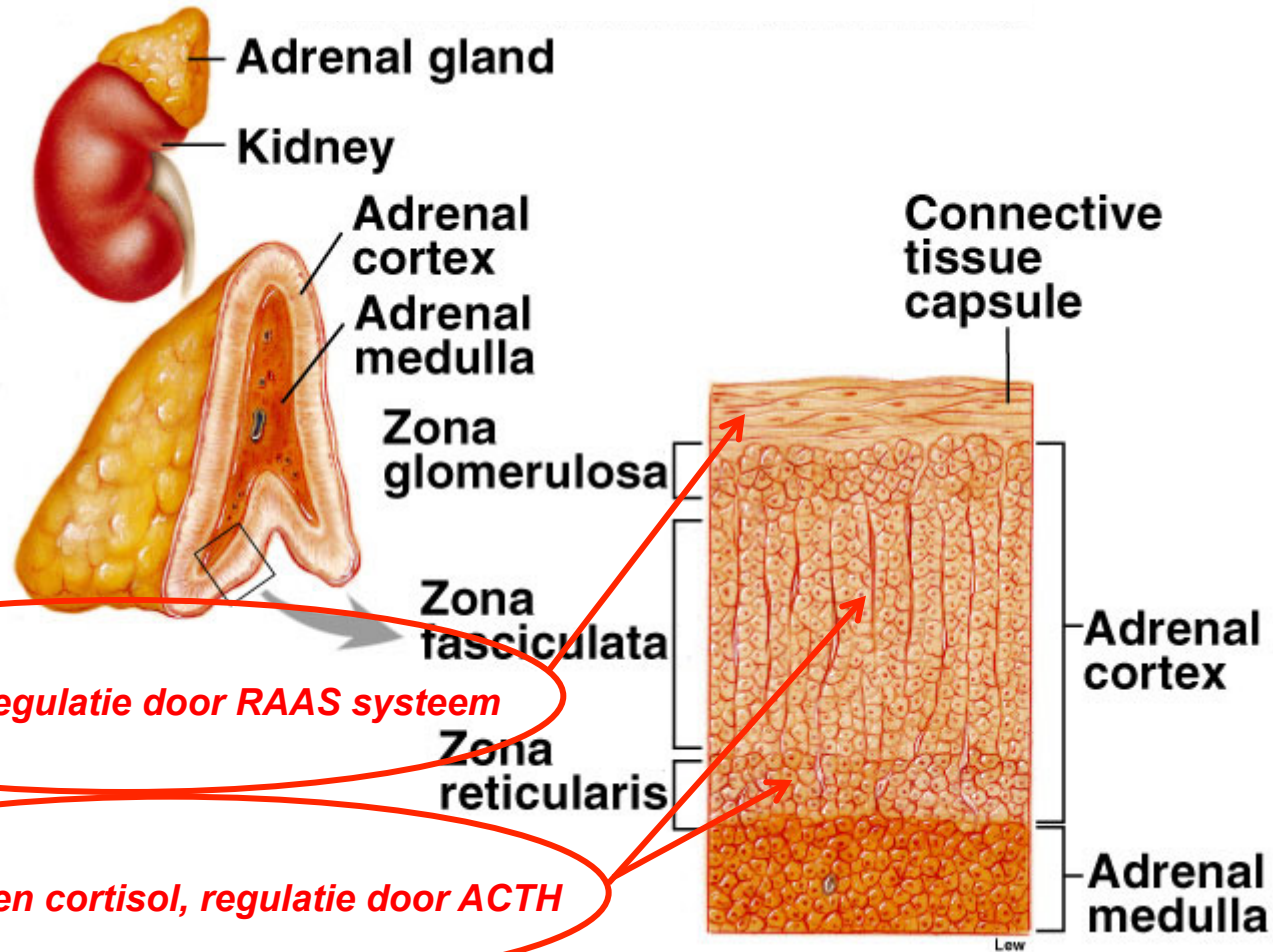
- Wat heeft de patient ?
- Wanneer afgenomen ?
- Welke medicatie ?

# Bij welke patient kunt u hypercortisolisme vinden ?

---



# Korte achtergrond

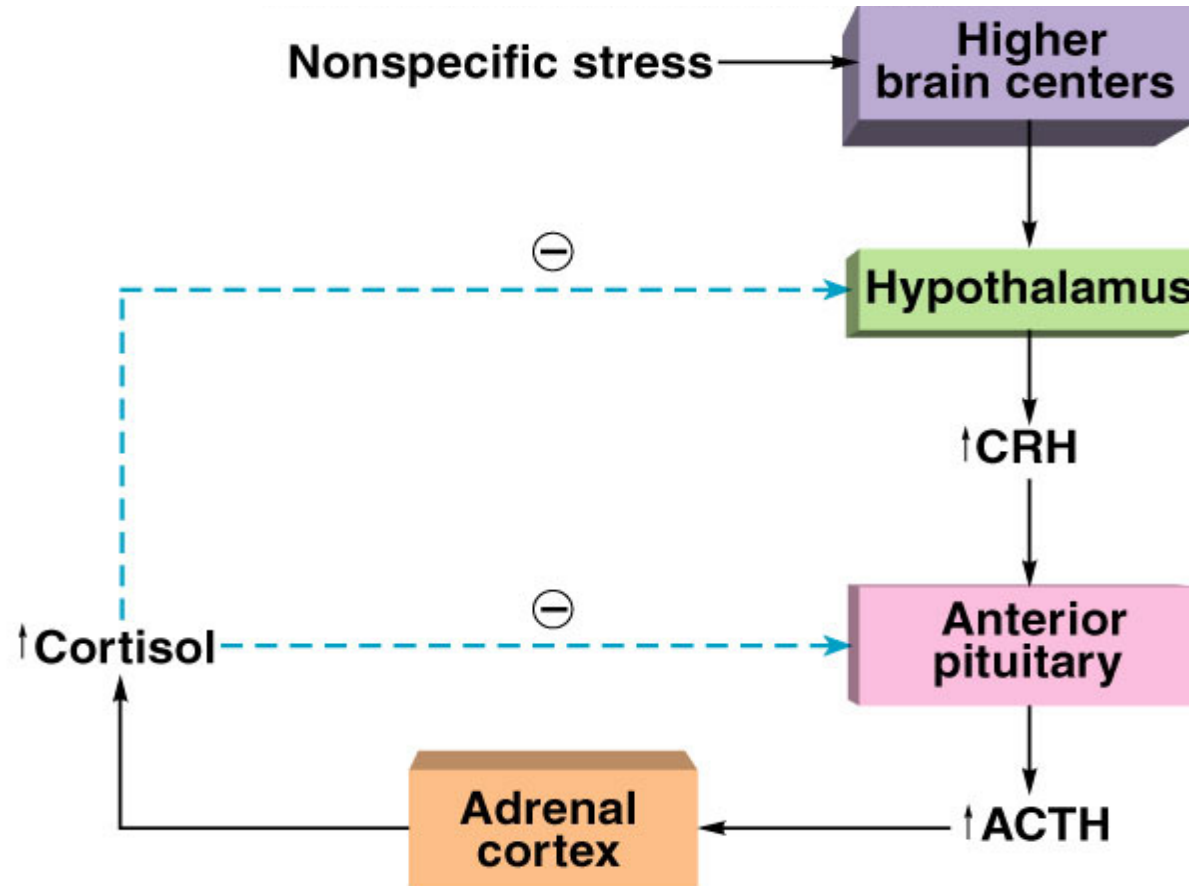


*aldosteron, regulatie door RAAS systeem*

*androgenen en cortisol, regulatie door ACTH*

# Korte achtergrond

---

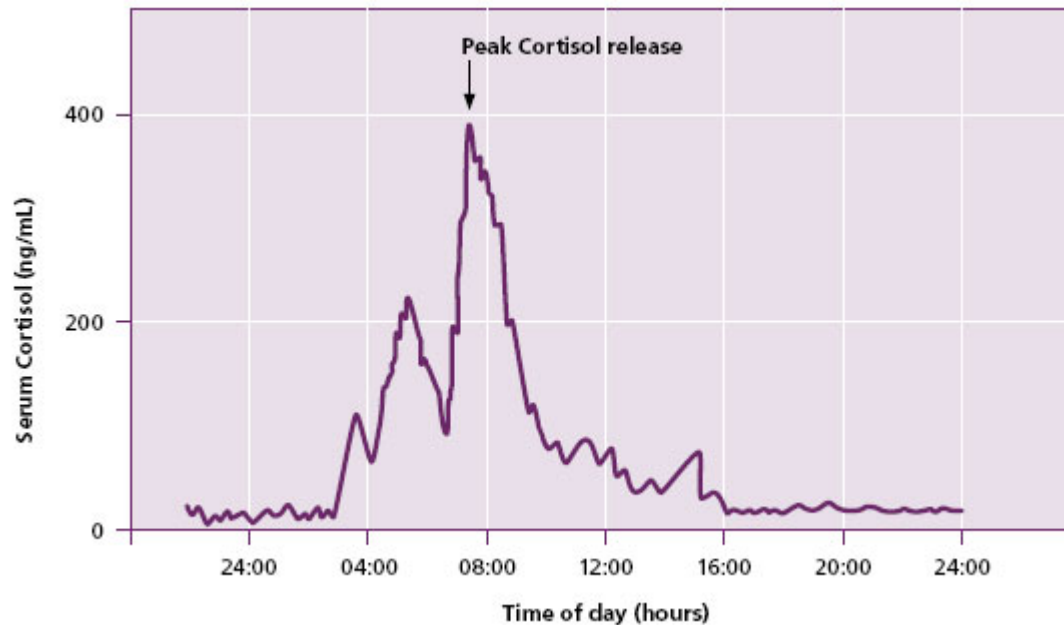


# Diurnaal ritme van cortisol

---

## Cortisol afgifte bijnier

- Afhankelijk van stress (fysiek en mentaal), tevens sterke diurnale variatie





---

Mevrouw B, geboren 1982

Januari 2012:

Polikliniek Endocrinologie AMC: ziekte van Cushing?

Anamnese:

Vanaf maart 2011:

- Vetophoping buik, dikke nek, rood en bol gelaat
- Vermoeidheid en proximale spierzwakte (traplopen, fietsen)
- Snel blauwe plekken, vertraagde wondgenezing
- Toegenomen lichaamsbehaarung
- Veel dorst, vaak plassen
  
- Menstruatie? (Trigynon)

---

Familieanamnese:	Hypertensie bij vader en moeder, 2 gezonde broers
Sociale anamnese:	Werktuigbouwkundige; promotieonderzoek bij Energieonderzoek Centrum Nederland
Sport:	Schaatsen, racefietsen
Medicatie:	Telmisartan/Hydrochloorthiazide 1 dd 80 mg/25 mg Bisoprolol 1 dd 5 mg Spironolacton 1 dd 50 mg Metformine 1 dd 500 mg Atorvastatine 1 dd 40 mg Trigynon 1 dd 30 mcg

---

## Voorgeschiedenis

- 2000: Adnexverwijdering rechts ivm benigne ovariumcyste
- 2008: Hypertensie

---

## Lichamelijk onderzoek:

- Vollemaansgezicht, buffalo hump, centrale obesitas, hematomen benen, spoor pitting oedeem
- Gewicht 62 kg, L 1.62 m, BMI 23.5 kg/m<sup>2</sup>
- RR 236/141 mmHg, pols 60/min r/a  
(RR na nifedipine ret 20 mg 140/93 mmHg)
- Overigens geen afwijkingen

# Wat in dit verhaal doet u aan hypercortisolisme denken ?

---

- Hypertensie (jong!)
- DM 2
- Centrale obesitas (normaal BMI!)
- Spierzwakte
- Moonface

---

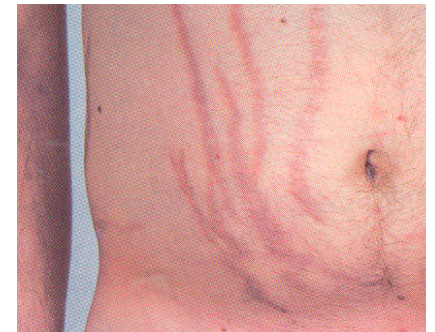
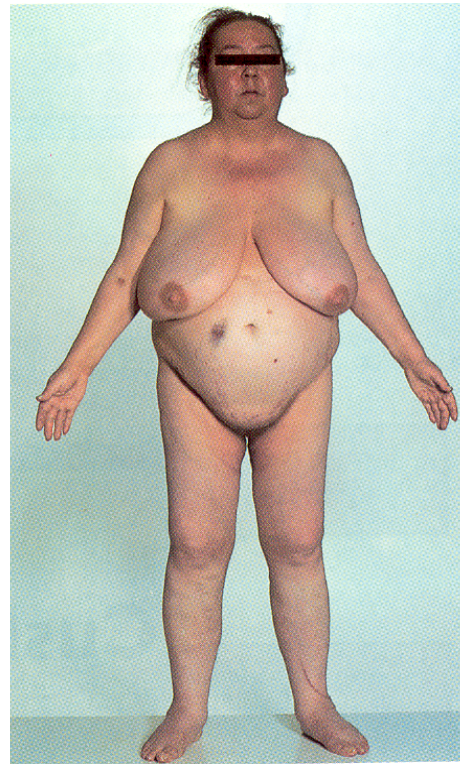
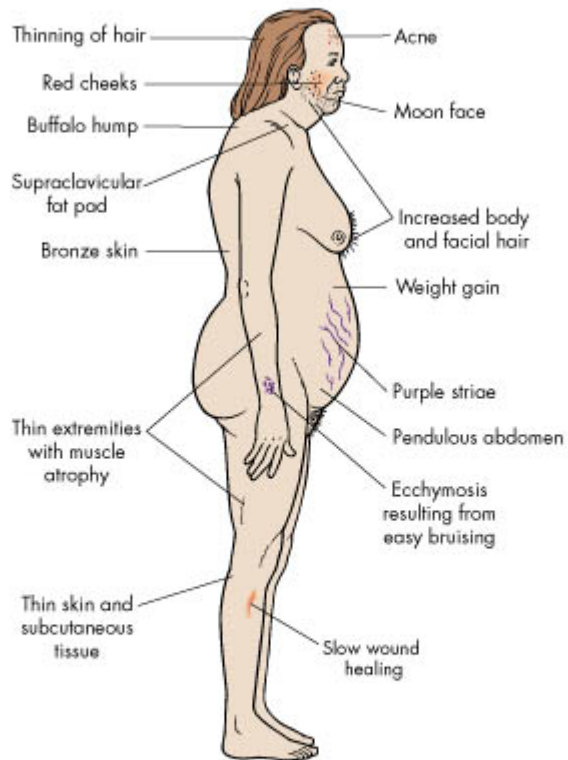
**Tabel 19.21** *Symptomen bij het syndroom van Cushing.*

---

hypertensie	vaak ‘presenting symptom’
lokale vetstapeling	‘moonface’ ‘buffalo hump’ verstreken fossa supraclavicularis proptosis
glucose-intolerantie	manifeste diabetes bij 10-15%
huidafwijkingen	huidatrofie blauwe plekken striae hyperpigmentatie (alleen bij ACTH-exces)
virilisatie	uitgesproken bij bijniercarcinoom matig bij hypofysaire Cushing
spierafwijkingen	spieratrofie spierzwakte (vooral proximaal)
osteoporose	soms pathologische (wervel)fracturen
hypokaliëmie	als gevolg van zeer hoge productie van cortisol, meestal geen overproductie van aldosteron
psychische stoornissen	o.a. depressie, maar ook psychose

---

# Syndroom van Cushing



---

Verdenking syndroom van Cushing:

.....HOE VERDER?





---

Verdenking syndroom van Cushing:

.....HOE VERDER?

- Losse eenmalige bepaling van serum cortisol heeft nauwelijks betekenis

# Laboratoriumonderzoek hypercortisolisme (1)

---

Dag 1:

- 23.00 uur: inname 1 mg dexamethason

Dag 2:

- Bloedafname: serumconcentratie cortisol

Indien onvoldoende suppressie cortisol ( $>95$  nmol/L) : hypercortisolisme

# Laboratoriumonderzoek hypercortisolisme (2)

---

Dag 1 en 2:

- 24-uurs urine verzameling
- Bepaling hoeveelheid vrij cortisol

Indien  $>180$  nmol/ 24 uur: hypercortisolisme

# Laboratoriumonderzoek hypercortisolisme

---

Indien 1 mg DEX test gestoord, en urine excretie vrij cortisol verhoogd:

**Hypercortisolisme bevestigd**

# Evaluation of Endocrine Tests B: screening for hypercortisolism

F. Holleman<sup>1\*</sup>, E. Endert<sup>2</sup>, M.F. Prummel<sup>1†</sup>, M. van Vessem-Timmermans<sup>1</sup>,  
W.M. Wiersinga<sup>1</sup>, E. Fliers<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, <sup>2</sup>Laboratory of Endocrinology and Radiochemistry,  
Department of Clinical Chemistry, Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands,  
tel.: +31 (0)20-566 59 54/566 91 11, fax: +31 (0)20-691 49 04, e-mail: f.holleman@amc.uva.nl,

\*corresponding author

# Andere patient.

---

**40 jaar, HIV+, HAART, COPD**

- Moonface
- Centrale adipositas.
- Cortisol (ochtend) < 50 nmol/l
- Tekenen van hypercortisolisme en laag cortisol?

# Andere patient.

---

## 40 jaar, HIV+, HAART, COPD

- Moonface
- Centrale adipositas.
- Cortisol (ochtend) < 50 nmol/l
- Tekenen van hypercortisolisme en laag cortisol?

AIDS. 1999 Sep 10;13(13):1803.

**Ritonavir-induced Cushing's syndrome in a patient treated with nasal fluticasone.**

Hillebrand-Haverkort ME, Prummel MF, ten Veen JH.



# Patient 3

---





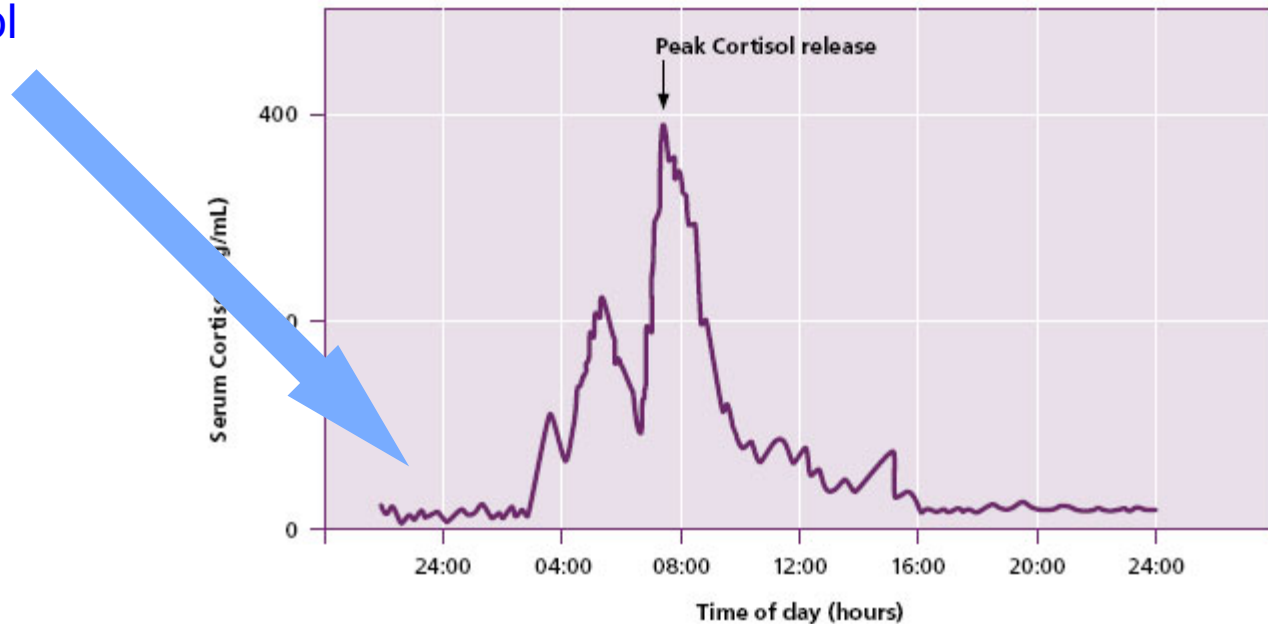
# Een patiënte met een gestoorde 1 mg DEX test

---

- Obees (centraal?)
- Diabetes mellitus 2 / hypertensie
- Oude striae
- Spierzwakte
  
- 1 mg dexamethason suppressie: 120 nmo/l
- Urine cortisol: 176 nmol/24 uur
- Wat nu?

# Laboratoriumonderzoek hypercortisolisme (3)

Midnight cortisol



- Eventueel midnight cortisol bij twijfel aan hypercortisolisme

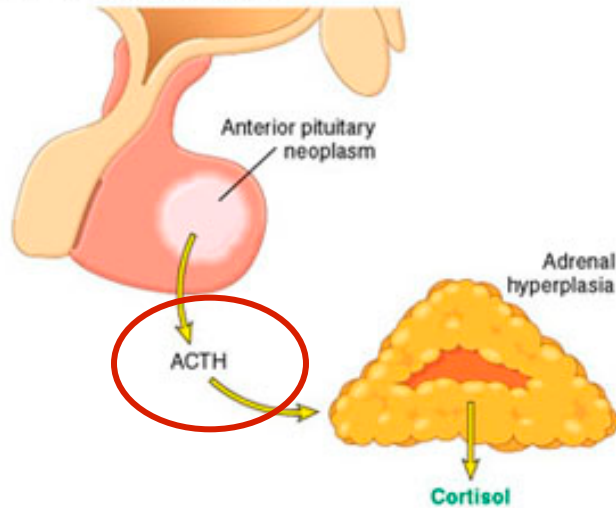
# Na bevestiging hypercortisolisme

---

Wat is de oorzaak?

# Syndroom van Cushing

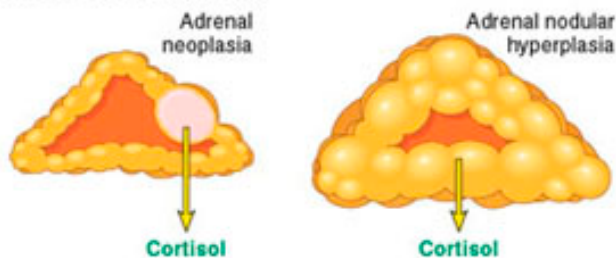
Pituitary Cushing Syndrome



## ACTH-afhankelijk

- Ziekte van Cushing (70%)
- Ectopisch ACTH (15-20%)

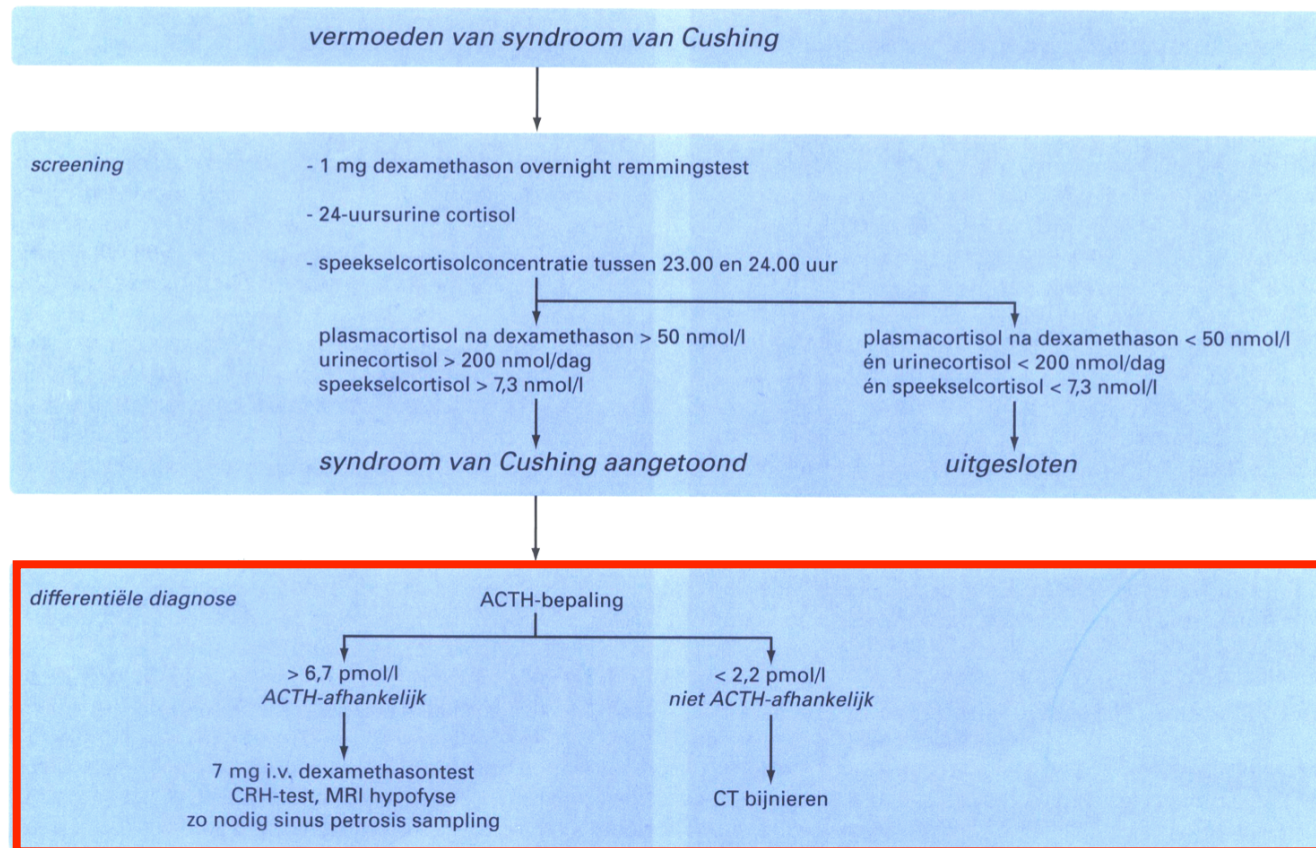
Adrenal Cushing Syndrome



## ACTH-onafhankelijk

- Iatrogeen
- Bijnier tumor (adenoom, carcinoom) (10%)
- Nodulaire bijnierhyperplasie

# Aanvullend onderzoek hypercortisolisme



**Figuur 19.22** Algoritme van de analyse bij een vermoeden van het syndroom van Cushing. In sommige gevallen kan de diagnostiek zeer moeilijk zijn omdat de testuitslagen elkaar tegenspreken.

\* Ook bij (partiële) cortisolresistentie is er een verhoogde cortisolsecretie, maar het klinische beeld is anders (zie hirsutisme).

# Behandeling

---

## M Cushing

- Transsfenoidale hypofyse operatie
- Tevoren medicamenteuze remming cortisolproductie (ketoconazol)
- Postoperatieve periode afbouwschema hydrocortison

## Cortisol producerende bijniertumor

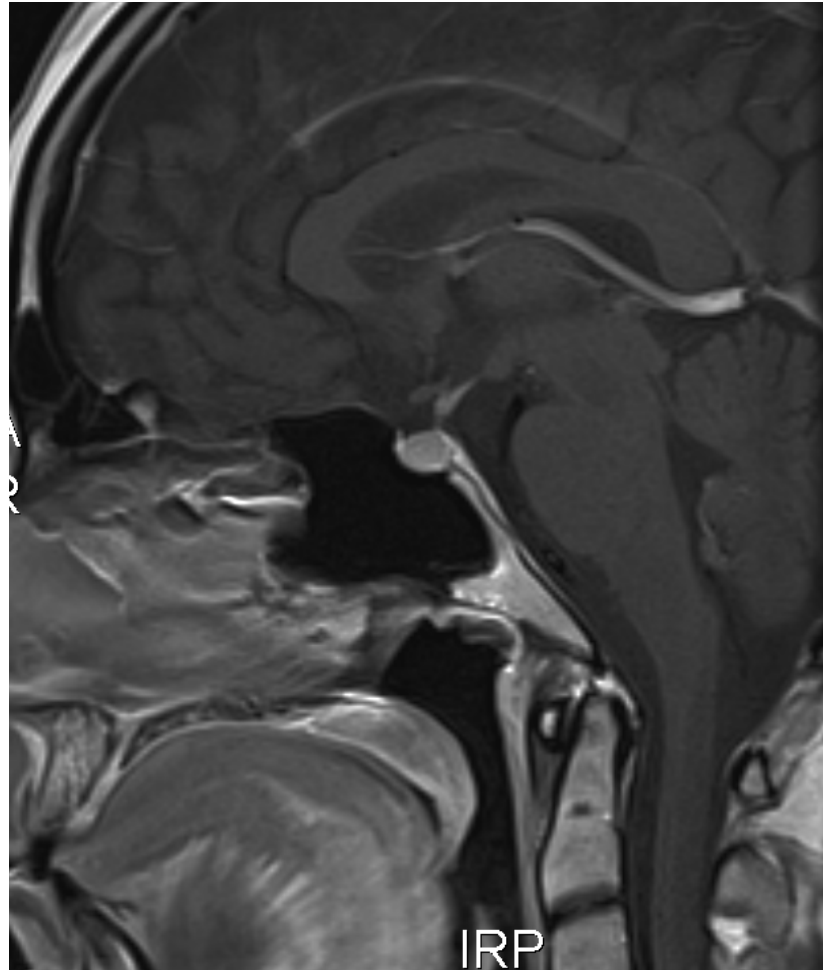
- Chirurgische verwijdering (eventueel bilaterale adrenalectomie)
- Tevoren medicamenteuze remming cortisolproductie (ketoconazol)
- Postoperatieve periode afbouwschema hydrocortison, of volledige substitutie

# Terug naar patient 1

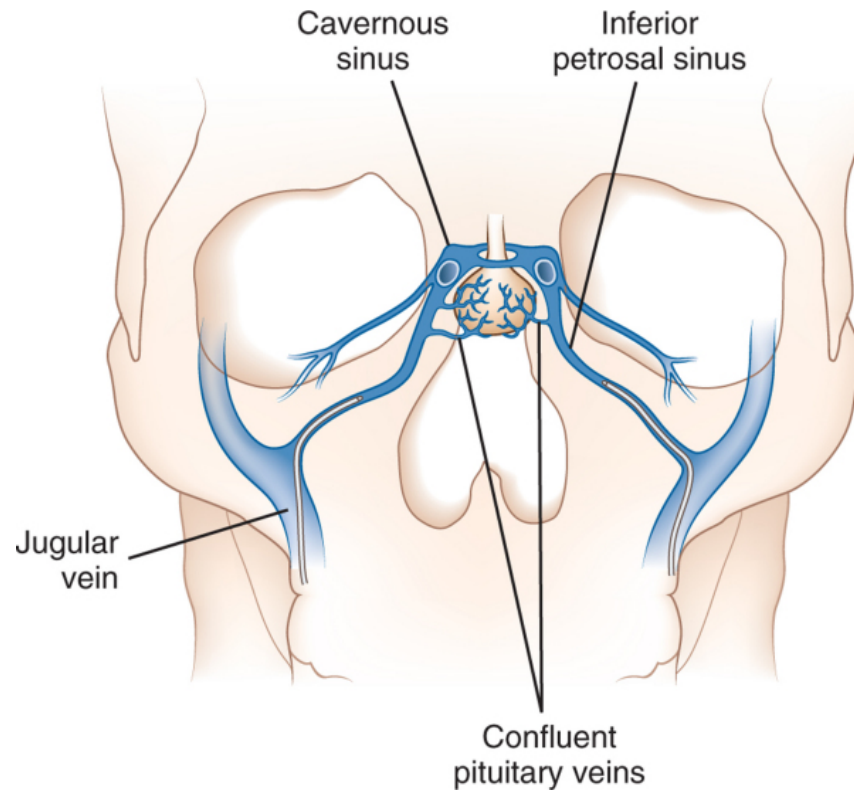
---

## Mevr B

- 1 mg Dexamethason suppressietest: geen suppressie (gestoord)
- 24-uurs urine excretie cortisol: niet verricht
- ACTH: 55 ng/L (bovenste grens referentiewaarde)
  
- Hoge dosis dexamethason suppressietest en CRH stimulatietest niet conclusief







- 
- Start metyrapon 3dd 250 mg vanaf 18 januari
  - Sinus petrosus sampling VUMC voor en na CRH iv :

ACTH (pmol/L)	links	rechts	perifeer
-5 min	39	85	21
1 min	26	136	20
2 min	24	90	21
5 min	23	75	21

---

## Conclusie:

- M Cushing obv microadenoom rechts hypofyse

## Beleid:

- Transsfenoidale hypofyse OK op 11 april 2012

---

## Beloop:

- Cortisol post OK 79 nmol/L (!)
- Mei 2012:           - Meer spierkracht
- Juni:               - Menstruatie +  
                          - Hinderlijke gewrichtspijn/stramheid  
                          - Geleidelijk afvallen, gelaat verandert
- 2012-2013       - Verdere verbetering, HC heel geleidelijk verminderen

# Leerdoelen

---

- Interpretatie van cortisol waarden
  - (soms best lastig)
- Kliniek van hypercortisolisme
  - Bepalend voor het aanvragen
- Wat, hoe en wanneer te bepalen ?
  - DXM, middernacht cortisol,