

# Het syndroom van Cushing bij een manische patiënte met een lang bestaande bipolaire stoornis: oorzaak of bijvangst?

L.D. DE WITTE, R.B. SMITS, M. BARTEL, M. KLEIJWEG, G.D. VALK, C.H. VINKERS, M. VERGEER

**SAMENVATTING** Hypercortisolisme is geassocieerd met stemmingsstoornissen zoals depressie en bipolaire stoornis. Wij zagen een 75-jarige patiënte bij wie al vier decennia geleden een bipolaire stoornis gediagnosticeerd was; zij werd opgenomen met een ernstige en therapieresistente manie. Uiteindelijk werd het syndroom van Cushing gediagnosticeerd. Behandeling hiervan met metyrapon bracht de psychiatrische symptomen in remissie. Kan het zo zijn dat het syndroom van Cushing haar psychiatrische voorgeschiedenis verklaart? Of ging het bij haar om twee naast elkaar bestaande ziekten? Deze casus illustreert dat men ook bij een lang bestaande en schijnbaar duidelijke psychiatrische voorgeschiedenis bedacht moet blijven op een somatische oorzaak van psychiatrische symptomen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)10, 757-761

**TREFWOORDEN** bipolaire stoornis, manie, syndroom van Cushing



ARTIKEL



Glucocorticoiden lijken een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van stemmingsstoornissen. Een aanwijzing hiervoor is de associatie tussen stemmingsstoornissen en een verstoorde werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Een andere aanwijzing is dat hypercortisolisme door behandeling met glucocorticoiden of door een somatische oorzaak frequent leidt tot stemmingsstoornissen: de meerderheid van de patiënten krijgt depressieve klachten en een kleiner deel krijgt te maken met een manie of psychose (Sonino & Fava 2001). Wij beschrijven een oudere patiënte bij wie al vele jaren geleden een bipolaire stoornis gediagnosticeerd was die opgenomen werd met een ernstige en therapieresistente manie.

## GEVALSBESCHRIJVING

Bij patiënte A, een 75-jarige vrouw, was al meer dan 40 jaar geleden een bipolaire I-stoornis gediagnosticeerd. Zij was langdurig stabiel met lithium. Op 71-jarige leeftijd werd de lithiumbehandeling vanwege nierinsufficiëntie beëindigd en werd dit middel vervangen door valproïnezuur en olanzapine. Hierop kreeg patiënte een recidief van een manie en vervolgens een ernstige langdurige depressie.

De depressie bleek therapieresistent, waarop patiënte op haar uitdrukkelijk verzoek weer werd behandeld met lithium.

Twee jaar later ontstond bij patiënte terminale nierinsufficiëntie waarvoor hemodialyse noodzakelijk was. De lithiumbehandeling werd gecontinueerd. Naast de stemmingsklachten werd patiënte in deze periode tweemaal opgenomen in een algemeen ziekenhuis vanwege infecties. Verder had patiënte al langer type 2-diabetes.

Op 75-jarige leeftijd werd patiënte in het UMC Utrecht opgenomen middels een inbewaringstelling vanwege ernstige psychische problemen. Deze bestonden uit een dysfore stemming, ontremming, gedragsproblemen, tachyfrenie, formele denkstoornissen, paranoïde wanen, visuele hallucinaties, verbale agressie en een onrustige psychomotoriek. Er werd gedacht aan een recidief van een manische psychose met als oorzaken wisselende lithiumspiegels bij hemodialyse en het overlijden van de echtgenoot van patiënte.

Er werden geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek gerapporteerd. De lithiumspiegels varieerden vanwege de dialyse rond opname over de week tussen 0,09 en 0,49

mmol/l. De dosering werd veelvuldig aangepast om tot therapeutische spiegels te komen. Er werd daarnaast gestart met lorazepam 2,5 mg a.n. en olanzapine tot 15 mg 1 dd, welke in een later stadium gewisseld werd naar haloperidol 3 mg 1 dd. Deze medicijnen hadden geen duidelijk effect op de manische klachten, maar er ontstonden wel bewustzijnsdalingen met valincidenten.

Ter uitsluiting van schade als gevolg van één van deze valincidenten werd een CT-scan van de hersenen gemaakt. Deze scan liet geen traumatische afwijkingen zien, maar wel een expansieve cysteuze afwijking in de sella turcica, waardoor werd gedacht aan een aandoening van de hypofyse.

De neuroloog en de endocrinoloog werden in consult gevraagd. De endocrinoloog vond bij lichamelijk onderzoek centrale adipositas, een dunne huid en spierzwakte. Aanvullend bloedonderzoek (TABEL 1) liet een relatief hoge concentratie ochtendcortisol en prolactine zien, naast verlaging van de gonadotropinewaarden.

Deze afwijkingen konden verschillende oorzaken hebben. De verhoogde ochtendcortisolwaarde was geen specifieke test voor hypercortisolisme; de test was verricht om hypocortisolisme uit te sluiten. De verhoogde prolactinewaarde kon passen bij gebruik van olanzapine of bij de afwijking in de sella turcica: deze kan door compressie van de

## AUTEURS

**LOT DE WITTE**, arts in opleiding tot psychiater Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**RUBEN SMITS**, coassistent Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**MARTHE BARTEL**, psychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**MANON KLEIJWEG**, ouderenpsychiater, Altrecht, Utrecht.

**GERLOF VALK**, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**CHRISTIAAN VINKERS**, psychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**MENNO VERGEER**, arts in opleiding tot internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

## CORRESPONDENTIEADRES

L.D. de Witte, afd. psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

E-mail: L.D.dewitte@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-5-2015.

**TABEL 1** Laboratoriumwaarden bij patiënte A

	Referentiewaarde	Uitslag patiënte A
TSH (in mIU/l)	0,35-5	3,9
Vrij T <sub>4</sub> (in pmol/l)	10-22	15
IGF-1 (in nmol/l)	7-28,4	20,4
FSH (in IU/l)	15-150 (postmenopauzaal)	1,8
LH (in IU/l)	10-60 (postmenopauzaal)	< 0,5
Prolactine (in IU/l)	0,1-0,95	3,7
Ochtendcortisol (in µmol/l)	0,2-0,65	0,80
Dexamethasonsuppressietest (µmol/l cortisol na 1 mg dexamethason de vorige avond)	< 0,075	0,71
Dexamethason/CRH-test (in µmol/l)		
- Basaal cortisol	< 0,04	0,20
- Cortisol 15 min. na CRH	< 0,087	0,26
Basaal ACTH (in ng/l)	5-70	30 (= niet onderdrukt)
Speekselcortisolcurve (in nmol/l)		
- Ochtend	9-29	26
- Middag	4-12	32
- Avond/nacht	1-6	18

hypofysesteel de prolactinewaarde verhogen. De verlaging van de gonadotropinewaarden kon verklaard worden als een gevolg van de verhoogde prolactinewaarde.

Door de combinatie van psychische en somatische symptomen, de afwijkende laboratoriumwaarden en de afwijking op de CT-scan werd gedacht aan het syndroom van Cushing. De vervolgens verrichte dexamethason-suppressietest, dexamethason/CRH-test en speekselcortisol dagcurve waren alle verstoord, waarbij de waarde adrenocorticotroop hormoon (ACTH) niet was onderdrukt (zie **TABEL 1**). Een CT-scan van thorax en abdomen toonde geen afwijkingen. Een MRI-opname van de hypofyse toonde een empty sella (**FIGUUR 1**); de combinatie met de ziekte van Cushing is vaker beschreven (Manavela e.a. 2001).

Vier weken na de val werd derhalve de diagnose ACTH-afhankelijk syndroom van Cushing gesteld, meest waarschijnlijk als gevolg van een hypofyseadenoom.

### Verdere beloop

De klachten waren ondertussen veranderd van een overwegend manisch-psychotisch beeld, naar een beeld met bewustzijnsdalingen, slaapstoornissen, overdag een dysfore stemming en verbale agressie en 's nachts motorische onrust, formele denkstoornissen, visuele hallucinaties en paranoïde wanen. Verder had patiënte tweemaal een kuur antibiotica gekregen vanwege hoge koorts, waarbij tijdens de eerste episode geen duidelijk focus werd gevonden en er tijdens de tweede sprake was van erysipelas.

Na het stellen van de diagnose syndroom van Cushing werd gestart met metyrapon, een middel dat cortisolsynthese blokkeert. Na een aantal dagen en ophogen van de dosering tot 1500 mg gedoseerd over de dag ging het psychiatrisch beeld volledig in remissie.

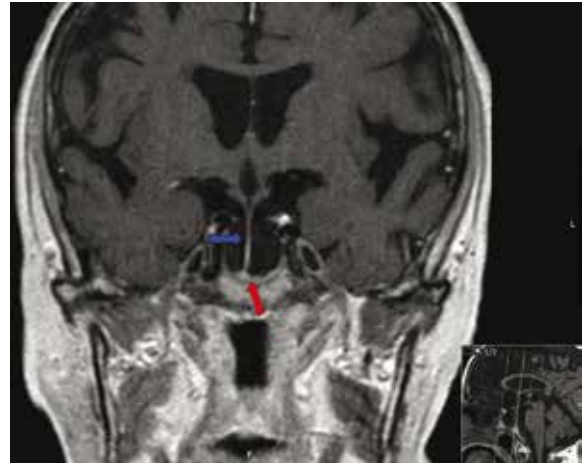
Nadere diagnostiek naar de oorzaak van het syndroom van Cushing zou hebben bestaan uit een katheterisatie met bloedmeting (*sampling*) van de sinus petrosus inferior om te achterhalen of de overmaat aan ACTH-productie daar zijn oorsprong vond. Bij een bevestigend antwoord zou dit een indicatie voor transsfenoïdale resectie zijn geweest. Echter, in overleg met patiënte werd afgezien van nadere diagnostiek vanwege de comorbiditeit en werd besloten de medicamenteuze behandeling met metyrapon voort te zetten.

## BESPREKING

### Syndroom van Cushing

Het syndroom van Cushing wordt veroorzaakt door een overmaat aan het stresshormoon cortisol (hypercortisolisme). Dit kan verschillende oorzaken hebben, waaronder het gebruik van corticosteroiden, de ziekte van Cushing (ACTH-producerend hypofyseadenoom), een bijniertumor, of een ectopische ACTH-producerende tumor. Karakteris-

**FIGUUR 1** MRI van de hypofyse van patiënte A: lege sella turcica met hypofysesteel (blauwe pijl) iets devieërend naar rechts met wat hypofyseweefsel op de bodem van de vergrote sella (rode pijl); er is geen ruimte-innemende afwijking zichtbaar, maar wel atrofie van het hersenparenchym



tieke symptomen zijn centrale adipositas, een vollemaansgezicht, een *buffalo hump*, dunne huid, striae, spieratrofie, brokkelige haren, slaapstoornissen, infecties en stemmingsklachten.

### Cushing en manie

Het syndroom van Cushing is zeldzaam met een geschatte prevalentie van 13 patiënten per miljoen inwoners (de Herder e.a. 1996). Vijf relatief oude studies (n = 16-209) beschrijven dat manische symptomen bij 3-31% van deze patiënten kunnen voorkomen (Cohen e.a. 1980; Dorn e.a. 1997; Haskett e.a. 1985; Hudson e.a. 1987; Kelly 1996). Het is mogelijk dat het verschil in gevonden prevalenties te maken heeft met de methode voor psychiatrische diagnostiek (klinische observaties of semigestructureerde interviews). Een longitudinale studie liet zien dat de manische symptomen in remissie gaan na behandeling van de oorzaak van het syndroom van Cushing (Haskett e.a. 1985).

### Cushing, bipolaire stoornis of een combinatie?

Bij ons rees de vraag of de gehele psychiatrische voorgeschiedenis van patiënte verklaard zou kunnen worden door het syndroom van Cushing. In zeldzame gevallen kan het syndroom van Cushing een cyclische vorm aannemen waarbij dit verward kan worden met een bipolaire stoornis (Kathol e.a. 1985). Bij onze patiënte pleit hiertegen dat de manieën en depressies in het verleden zeer typisch waren qua presentatie, beloop en respons op lithium voor een bipolaire stoornis. Daarnaast was er een zeer sterk belaste

eerstegraadsfamilieanamnese voor bipolaire stoornis. Omdat de psychische symptomen snel verdwenen na behandeling met metyrapon was de waarschijnlijkste verklaring dat deze (deels) door het syndroom van Cushing werden veroorzaakt. Aangezien het beeld vlak voor de behandeling met metyrapon meer delirant dan manisch-psychotisch overkwam, zou het ook kunnen dat de manie reeds in remissie was, maar dat, zoals eerder beschreven, een door het syndroom van Cushing geïnduceerd delier persisteerde en reageerde op metyrapon (Kawashima e.a. 2004). Overigens is er enige, maar beperkte evidentie dat behandeling met antigluocorticoiden ook mogelijk effectief is bij primair psychiatrische stemmingsstoornissen (Gallagher e.a. 2008).

### Symptomen herkennen

Een volgende belangrijke vraag is of we het syndroom van Cushing eerder hadden kunnen diagnosticeren. Voor opname vielen reeds cognitieve problemen en een verhoogde infectiegevoeligheid op en bij opname zagen we centrale adipositas, een dunne huid en spierzwakte. Slechts door een toevalsbevinding op de CT-scan werden we op het spoor gezet van een endocriene stoornis en werd diagnostiek ingezet.

Redenen die we voor deze relatieve vertraging kunnen aandragen, zijn de lage prevalentie van het syndroom van Cushing en de lange en typische psychiatrische voorgeschiedenis. Ook kunnen de complexiteit en hectiek van de casus - met meerdere agressie- en valincidenten, dwangbe-

handeling, intercurrente infecties en noodzaak tot hemodialyse - de aandacht hebben afgeleid van een andere oorzaak van de stemmingsklachten.

### Pathofysiologie

Tot slot stemt deze casus tot reflectie over de pathofysiologie van de bipolaire stoornis. Net als bij de meeste andere psychiatrische stoornissen, is er bij een bipolaire stoornis een genetische kwetsbaarheid waarbij uitlokkende factoren, waaronder stress, via tot nog toe onbekende mechanismen leiden tot depressieve en manische episodes. Hoe psychosociale stress zich biologisch vertaalt naar stemmingsepisodes en waarom sommigen er gevoeliger voor lijken te zijn dan anderen is op dit moment niet duidelijk. Bij onze casus is er waarschijnlijk sprake van zowel een bipolaire stoornis als het syndroom van Cushing. Slechts een minderheid van de patiënten van het syndroom van Cushing krijgt manieën. Waarom kreeg onze patiënte deze wel? Is de (genetische) kwetsbaarheid om manisch te worden door psychosociale stressfactoren gelijk aan de kwetsbaarheid om manisch te worden bij het syndroom van Cushing?

### CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat we ook bij een duidelijke psychiatrische voorgeschiedenis steeds moeten blijven denken aan een onderliggende somatische oorzaak en niet te terughoudend moeten zijn met het inzetten van vervolgdagnostiek.

### LITERATUUR

- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, e.a. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-602.
- Cohen SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 120-4.
- Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 912-9.
- Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. Antigluocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23.
- Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 911-6.
- De Herder WW, de Jong FH, Lamberts SW. Syndroom van Cushing; optimaliseren van de diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 1449-54.
- Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby, Pope HG. Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 951-3.
- Kathol RG, Delahun JW, Hannah L. Transition from bipolar affective disorder to intermittent Cushing's syndrome: case report. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 194-6.
- Kawashima T, Oda M, Kuno T, Ueki H, Yamada S, e.a. Metyrapone for delirium due to Cushing's syndrome induced by occult ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1019-20.
- Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM* 1996; 89: 543-51.
- Manavela MP, Goodall CM, Katz SB, Moncet D, Bruno OD. The association of Cushing's disease and primary empty sella turcica. *Pituitary* 2001; 4: 145-51.
- Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs* 2001; 15: 361-73.

## SUMMARY

# Cushing's syndrome in a manic patient with a long-standing bipolar disorder: cause or coincidence?

L.D. DE WITTE, R.B. SMITS, M. BARTEL, M. KLEIJWEG, G.D. VALK, C.H. VINKERS, M. VERGEER

Hypercortisolism is associated with mood disorders such as depression and bipolar disorder. A 75-year-old female patient who had been diagnosed with bipolar disorder forty years ago was admitted to our hospital with a severe, therapy-resistant mania. Careful diagnostic considerations, resulted in the patient being diagnosed with Cushing's syndrome. Treatment with metyrapone led to a swift improvement of the patient's symptoms. Could Cushing's syndrome underlie this patient's psychiatric history? Or are two co-existing, intertwining causes responsible for the psychiatric symptoms? The case illustrates that even if a patient has a long history of psychiatric problems that have been plausibly diagnosed over time, clinicians and psychiatrists should always consider the possibility that there may be an underlying somatic cause for the patient's psychiatric symptoms.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)10, 757-761

**KEY WORDS** bipolar disorder, Cushing's syndrome, mania