

Differentiaaldiagnose bij depressie en intermitterend hypercortisolisme

E. Zaman, N. Van de Velde, Ph. Snauwaert, B. Lapauw, G. Lemmens

Samenvatting Zowel cushing- als pseudocushingsyndroom leidt tot hypercortisolisme. Het cushingsyndroom - een progressieve multisysteemaandoening - wordt veroorzaakt door hetzij externe toediening van corticoiden, hetzij overproductie van cortisol via een tumor. Bij pseudocushingsyndroom is de hypothalamus-hypofyse-bijnieras hyperactief door een pathofysiologisch proces, meestal veroorzaakt door depressie. Het voorkomen van een cyclische variant van het cushingsyndroom, gekenmerkt door intermitterend hypercortisolisme, bemoeilijkt de diagnose bij bijvoorbeeld een patiënt met depressie. Wanneer het intermitterend hypercortisolisme persisteert na remissie van de depressie, bij hoge biochemische cortisolwaarden en bij (vermoeden van) een tumor, moeten we aan een cyclisch cushingsyndroom denken. Ook bij depressie met therapieresistentie of atypische kenmerken in combinatie met intermitterend hypercortisolisme moeten psychiaters bedacht zijn op een cyclisch cushingsyndroom.

Het cushingsyndroom is een multisysteemaandoening waaraan een verhoogde blootstelling aan glucocorticoiden in het lichaam ten grondslag ligt. Bij stress maakt de bijnierschors cortisol aan onder stimulatie van hypofysair adrenocorticotroop hormoon (ACTH). De aanmaak van ACTH wordt op zijn beurt gestimuleerd door corticotropine-releasing hormoon (CRH) in de hypothalamus. Cortisol oefent zijn werking uit op talrijke perifere organen en weefsels via de mineralocorticoïd- en glucocorticoïdreceptoren. Daarnaast zorgt cortisol voor een negatieve feedbacklus door zijn remmende werking op de vrijgave van ACTH en CRH. De hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) kan op verschillende niveaus verstoord zijn. Wanneer dit leidt tot klinische en biochemische tekenen van hypercortisolisme, spreken we, afhankelijk van de oorzaak, over hetzij het cushing-, hetzij het pseudocushingsyndroom. De overmaat aan cortisol bij het cushingsyndroom wordt ofwel geproduceerd door het lichaam zelf (endogeen), ofwel van buitenaf toegediend (exogeen). Dit laatste vormt de frequentste oorzaak en is vaak het gevolg van een medische behandeling met corticosteroiden. De endogene vorm wordt veroorzaakt door een tumor, die zich kan bevinden in de hypofyse, de bijnieren ofwel ectopisch (buiten de HPA-as) (Barbot e.a. 2020). Bij een hypofysaire tumor spreekt men ook wel over de ziekte van Cushing.

Klinische tekenen van hypercortisolisme zijn o.a. gewichtstoename, myopathie, dunne huid, acne, hirsutisme bij vrouwen, rood-paarse striae, vollemaansgezicht, veranderingen in de vetdistributie (vooral

toename van supraclaviculair en temporaal vet) en arteriële hypertensie. In het bloed zien we vaak een stijging van de HbA_{1c}-waarde, de nuchtere bloedglucosewaarde, de cholesterol- en de lipidewaarden naast een hypokaliëmie (Nieman 2018). Typisch voor hypercortisolisme zijn aandoeningen die ongewoon zijn voor de leeftijd of voor een bepaalde patiëntenpopulatie, zoals onverklaarde breuken op jonge leeftijd, blauwe plekken zonder inname van bloedverdunners, veelvuldige infecties of onverklaarde amenorroe bij jonge vrouwen (Barbot e.a. 2020).

Ook worden frequent psychiatrische symptomen vermeld. 90% van de patiënten met het cushingsyndroom heeft een depressie voor, tijdens of na het ziekteproces (Lin e.a. 2020). Chronisch hypercortisolisme zou deels irreversibele anatomische en functionele veranderingen teweegbrengen in de breinstructuren die verantwoordelijk zijn voor de emotieregulatie en de cognitie (Andela e.a. 2015). Vermoedelijk spelen de aanvaarding van een chronische ziekte en een verstoord zelfbeeld door de lichamelijke veranderingen vanwege het hypercortisolisme (o.a. obesitas, hirsutisme en opgezet gelaat) ook een rol in de hoge prevalentie van depressie bij het cushingsyndroom (Lin e.a. 2020).

De diagnose van cushingsyndroom wordt gesteld op basis van een verhoogde cortisolwaarde na een overnacht 1 mg of 2-daagse 2 mg dexamethasonsuppressietest (> 1,8 µg/dl), verhoogde cortisolwaarde in middernachtspeeksel (> 0,107 µg/dl; referentiewaarde UZ Gent) en/of verhoogde cortisolwaarde in 24-uursurine (> 55 µg/24 h; referentiewaarde UZ Gent). Bij biochemische

AUTEURS

Eline Zaman, psychiater in opleiding, UZ Gent.

Nele Van de Velde, psychiater, UZ Gent.

Philippe Snauwaert, psychiater, diensthoofd psychiatrie, AZ Sint-Lucas Brugge.

Bruno Lapauw, endocrinoloog, hoofddocent, UGent, kliniekhoofd Endocrinologie, UZ Gent.

Gilbert Lemmens, psychiater, diensthoofd Psychiatrie, UZ Gent, hoofddocent, UGent.

Correspondentie

Dr. Eline Zaman (eline.zaman@ugent.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-4-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(7):466-469

bevestiging van hypercortisolisme zal de concentratie ACTH in het bloed bepaald worden om het onderscheid te maken tussen ACHT-afhankelijk en ACTH-onafhankelijk hypercortisolisme.

Naast het zeldzame Cushingsyndroom, met een jaarlijkse incidentie van 2 tot 3 gevallen per 1.000.000 bij de endogene vorm, bestaat het pseudocushingsyndroom met mogelijk een hogere prevalentie. Ondanks de naam gaat het 'pseudo'-Cushingsyndroom wel degelijk gepaard met symptomen van hypercortisolisme en bijhorende biochemische veranderingen, weliswaar minder uitgesproken dan bij het Cushingsyndroom. Door verschillende nog onvoldoende verklaarde pathofysiologische mechanismen is de HPA-as chronisch of intermitterend hyperactief met toegenomen secretie van o.a. CRH ter hoogte van de hypothalamus. Bijgevolg zien we een ACTH-afhankelijk hypercortisolisme. In de literatuur worden verschillende oorzaken vermeld waaronder polycysteus-ovariumsyndroom, diabetes mellitus type 2, terminaal nierfalen, multiple sclerose, obesitas, stoornis in alcoholgebruik, anorexia nervosa en depressie (Bratek e.a. 2015; Chabre 2018; Barbot e.a. 2020). Zo vertoont 40 tot 60% van de patiënten met een depressieve stoornis een verhoogde cortisolwaarde (Lombardo e.a. 2019).

Over de differentiaaldiagnose tussen het Cushing- en pseudocushingsyndroom is veel geschreven in de wetenschappelijke literatuur. Er bestaat echter nog een bijkomende aandoening, namelijk een cyclische vorm van het Cushingsyndroom, die de differentiaaldiagnose extra bemoeilijkt. Wanneer er ten minste één duidelijk afgebakende episode is van klinisch en/of biochemisch hypercortisolisme (200% toename van de basale cortisolemie), gevolgd door normalisatie van het klinisch beeld en/of de hypercortisolisme (50% vermindering van de basale cortisolemie), en dit in de afwezigheid van een reeds ingestelde therapie, spreken we van een cyclisch Cushingsyndroom.

Deze aandoening komt het meest voor bij hypofysaire adenomen en is mogelijk te wijten aan spontane, episodische bloedingen in de tumor, de synchrone

groei en dood van de tumorale cellen, fluctuaties in de HPA-asfeedback of dopaminerge, serotonerge en andere invloeden op de hypothalamus (Alexandraki e.a. 2009; Albani e.a. 2019). De periodes tussen de verschillende cycli van biochemisch hypercortisolisme kunnen variëren van enkele uren tot enkele maanden. Tussen deze cycli kunnen de symptomen en klinische tekenen van hypercortisolisme persisteren (Maria e.a. 2007).

Aan de hand van een casus van een 58-jarige man met een depressieve stoornis en intermitterend hypercortisolisme willen we de moeilijke differentiaaldiagnostiek tussen het (cyclische) Cushing- en pseudocushingsyndroom schetsen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 58-jarige man, meldde zich aan op de spoedafdeling psychiatrie op doorverwijzing van de endocrinoloog van een perifeer ziekenhuis wegens ernstige depressieve klachten en suïcidaliteit. De patiënt beschreef sinds ongeveer een jaar een depressieve stemming met frequente huilbuien en angsten.

Het psychiatrisch onderzoek toonde een psychomotorisch geagiteerde man met een neerslachtige stemming, verminderde interesse, anhedonie, anergie, piekeren, toegenomen eetlust met gewichtstoename, prikkelbaarheid, insomnia, hopeloosheid, concentratieproblemen en twijfelzucht. Als belangrijke contextuele factoren rapporteerde patiënt een familiaal conflict, naast het recente advies tot operatieve ingreep wegens een hypofysair microadenoom. De diagnose van een depressieve stoornis werd gesteld en een behandeling met sertraline 50 mg werd gestart, naast trazodon 50 mg voor het slapengaan.

In de persoonlijke en familiale psychiatrische voorgeschiedenis kwamen een depressie reactief op werkgerelateerde problemen 10 jaar geleden met nadien blijvende stemmingswisselingen bij de patiënt en een depressie bij zijn moeder voor.

De laatste 10 jaar vertoonde de patiënt verschillende lichamelijke klachten waaronder oedemen van de onderste ledematen, nycturie, 15 kg gewichtstoename in 1 jaar tijd, palpitations, toegenomen transpiratie, vermoeidheid en een dunne huid, gevoelig voor blauwe plekken.

Verscheidende artsen werden geraadpleegd. Arteriële hypertensie, tendinopathie, diabetes mellitus type 2, dyslipidemie en osteopenie werden vastgesteld.

Uiteindelijk werd pas 3 maanden voor de spoedpsychiatrische consultatie de diagnose van cushingsyndroom gesteld op basis van een verhoogde 24-uurscortisolurie (158 µg/24 h; referentiewaarde < 55 µg) en een niet-onderdrukte serumcortisolspiegel na een 2-daagse lage-dosisdexamethasonsuppressietest (cortisol: 5,8 µg/dl).

De genoemde langdurige symptomen konden hierdoor verklaard worden, naast de typische cushingsymptomen die de patiënt vertoonde, zoals xanthelasmata op beide oogleden, abdominale obesitas, spieratrofie, proximale spierzwakte, erytheem in het gelaat en decolleté met puntvormige zwarte letsels. Men concludeerde dat het ging om ACTH-afhankelijk hypercortisolisme aan de hand van een niet-onderdrukte plasma-ACTH-concentratie. Tijdens screening naar de etiologie van het ACTH-afhankelijk hypercortisolisme werd op de MRI-scan van de hersenen een hypofysair adenoom rechts aangetoond. De CT-scan van het abdomen toonde bilaterale bijnierhyperplasie met een bijnieradenoom links.

Men stelde de diagnose van de ziekte van Cushing, waaraan het hypofysair adenoom ten grondslag lag. Een electieve transsfenoidale resectie van het hypofysair adenoom werd voorgesteld als behandeling.

De patiënt twijfelde aan de noodzaak van deze ingreep, waarna een doorverwijzing naar een universitair ziekenhuis volgde voor een tweede mening. Echter, in de tussentijd, 4 maanden na de diagnose, normaliseerde de cortisolurie en verbeterden de aan hypercortisolisme toegeschreven symptomen. De eerder gestelde diagnose werd dan ook herzien en een eventuele heelkundige ingreep werd uitgesteld. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht eerder aan een cyclische variant van het cushingsyndroom, of een pseudocushingsyndroom ten gevolge van depressie.

Anderhalve maand na het starten van sertraline en trazodon en twee weken na de normalisatie van de cortisolurie waren de depressieve klachten grotendeels in remissie, behoudens cognitieve restsymptomen, in de vorm van vergeetachtigheid. De patiënt stopte op dat moment sertraline op eigen initiatief en zijn toestand bleef stabiel. Eén maand na het stoppen steeg de cortisolurie opnieuw tot driemaal boven de bovengrens (140 µg/24 h), maar bij controle twee maanden later was de cortisolurie weer spontaan genormaliseerd. Daar het intermitterend hypercortisolisme niet opklaarde na de remissie van de depressie en de cortisolurie hoge waarden bereikte, werd uiteindelijk de diagnose cyclisch cushingsyndroom gesteld, waarbij het

hypofysair adenoom vermoedelijk aan de basis lag. Vijf maanden na de psychiatrische spoedconsultatie werd een transsfenoidale resectie van het hypofysair adenoom uitgevoerd. De operatie verliep ongecompliceerd. Het hypofysair adenoom kon volledig geresecteerd worden. De dag na de operatie werd een afbouwschema voor de hydrocortison opgestart. De cortisolemie en cortisolurie bleven binnen de normaalwaarden.

Enkele weken na de operatie vertoonde patiënt een depressieve terugval met een sombere stemming, lusteloosheid en anergie, waarna een behandeling met duloxetine 60 mg werd opgestart.

BESPREKING

Onze casus bewijst dat het niet evident is om bij depressie tot de diagnose van het cushingsyndroom te komen. Onze patiënt met een depressieve stoornis vertoonde symptomen en klinische tekenen van hypercortisolisme, hetgeen biochemisch bevestigd werd. De symptomen en klinische tekenen hadden zich over een periode van 10 jaar ontwikkeld, wat vrij traag is voor een cushingsyndroom.

Bij het cushingsyndroom verwacht men een snelle progressie van enkele maanden tot een paar jaren. Bij het pseudocushingsyndroom daarentegen ontwikkelen de depressie en gewichtstoename zich meestal zeer traag, over talrijke jaren (Giraldi e.a. 2016). Zowel patiënten met pseudocushing- als met cushingsyndroom kunnen een afwijkende uitslag bij een lage-dosis-dexamethasonsuppressietest, een verhoogde cortisolwaarde bij een middernachtspeekseltest en een verhoogde 24-uurscortisolurie hebben. Meestal zijn de biochemische afwijkingen minder uitgesproken bij het pseudocushingsyndroom.

Bij onze patiënt was er sprake van een sterke, maar cyclische, verhoging van de 24-uurscortisolurie (tot driemaal boven de bovengrens). Het intermitterend patroon van het hypercortisolisme kan bij beide syndromen voorkomen (Maria e.a. 2007).

Door al deze redenen zijn de biochemische tests niet sluitend. In veel gevallen zal een 6- tot 12-maandelijkse klinische en biochemische evaluatie nodig zijn om het verloop over de tijd te volgen, wat bij onze patiënt ook gebeurde (Findling e.a. 2017).

Door een hoge prevalentie van 10 tot 20% van hypofysaire afwijkingen op een MRI van de hersenen bij gezonde personen raadt men af deze beeldvorming te gebruiken ter differentiatie tussen cushing- en pseudocushingsyndroom. Wegens het sterke vermoeden van een cushingsyndroom bij onze patiënt werd wel een MRI van de hersenen uitgevoerd om de etiologie te achterhalen. De bilaterale bijnierhyperplasie op de CT-scan van het abdomen bij onze patiënt zou het gevolg kunnen zijn van de langdurige overmatige ACTH-secretie (Findling e.a. 2017).

Bij depressieve klachten van emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid, vermoeidheid, anergie, verminderd libido, angst, huiltuien, aandachtstoornissen en slaapstoornissen moeten psychiaters waakzaam zijn voor lichamelijke tekenen van het Cushingsyndroom, des te meer bij een langer bestaand patroon van stemmingswisselingen in combinatie met onverklaarde lichamelijke klachten zoals bij onze patiënt. Daarnaast moeten psychiaters sneller denken aan het Cushingsyndroom bij therapieresistente depressies, bij nieuwe of onverklaarde veranderingen in cognitie (met vooral stoornissen in de executieve functies), geheugen of gemoedstoestand of bij depressies die gepaard gaan met atypische kenmerken (hyperfagie, hypersomnie, prikkelbaarheid of interpersoonlijke hypersensitiviteit) (Bratek e.a. 2015; Rasmussen e.a. 2015; Nieman 2018). Een doorverwijzing naar een endocrinoloog is dan aangewezen.

Indien vervolgens de endocrinoloog de diagnose van het (cyclisch) Cushingsyndroom stelt, vormt normalisatie van de cortisolemie de belangrijkste interventie, ook voor de psychiatrische comorbiditeit, zoals depressie. Bij voorkeur wordt een medicamenteuze behandeling met een antiglucocorticoïd (bijvoorbeeld mifepriston) opgestart, eerder dan een antidepressivum in afwachting van een geplande operatie (Lin e.a. 2020). Gezien de acute setting werd bij onze patiënt gekozen voor een SSRI. Achteraf bekeken was een behandeling met een antiglucocorticoïd in samenspraak met de endocrinoloog ook een optie geweest.

Na een succesvolle behandeling van het Cushingsyndroom zullen meestal ook de depressieve klachten verbeteren. Echter, dikwijls verdwijnen ze niet volledig; ook de cognitieve symptomen persisteren vaak, zoals inderdaad het geval was bij onze patiënt, vermoedelijk door de residuele effecten van het chronisch hypercortisolisme op de hersenen (Lin e.a. 2020). Wanneer na chirurgie de depressieve klachten persisteren, vormen tricyclische antidepressiva of SSRI's, ondanks de verminderde effectiviteit, aanvullend op cognitieve gedragstherapie een goede keuze (Lin e.a. 2020). Wegens bijkomende pijnklachten werd bij onze patiënt voor een SNRI geopteerd.

CONCLUSIE

Onze casus illustreert het moeilijk differentiaaldiagnostisch proces bij een patiënt met een depressie en intermitterend hypercortisolisme. Voor psychiaters is dit relevant omdat zowel depressie als bepaalde symptomen en (metabole) tekenen van hypercortisolisme vaak voorkomen in de psychiatrische praktijk. Wanneer het intermitterend hypercortisolisme niet verbetert na remissie van de depressie, bij hoge biochemische cortisolwaarden en bij (vermoeden van) een tumor die verantwoordelijk kan zijn voor het intermitterend hypercortisolisme, moeten we aan een cyclisch

Cushingsyndroom denken. Ook bij therapieresistente depressie en depressie met atypische kenmerken in combinatie met een klinisch beeld van intermitterend hypercortisolisme, moeten psychiaters bedacht zijn op een cyclisch Cushingsyndroom, eerder dan op een pseudocushingsyndroom.

LITERATUUR

- Albani A, Berr MC. A pitfall of bilateral inferior petrosal sinus sampling in cyclic Cushing's syndrome, case report. *BMC Endocr Disord* 2019; 19: 105.
- Alexandraki IK, Kaltsas AG. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1011-8.
- Andela CD, van Haalen FM. Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R1-14.
- Giraldi FP, Ambrogio AG. Pseudo-Cushing - A clinical challenge? *Front Horm Res* 2016; 46: 1-14.
- Barbot M, Zilio M. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101380.
- Bent-Ennakhl N, Périer M. Incidence of cardiovascular diseases and type-2-diabetes mellitus in patients with psychiatric disorders. *Nordic J Psychiatry* 2018; 72: 455-61.
- Bratek A, Koźmin-Burzyńska A. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Psychiatr Danub* 2015; 27: 339-43.
- Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or 'non-neoplastic hypercortisolism'). *Ann Endocrinol* 2018; 79: 138-45.
- Condren RM, Thakore JH. Cushing's disease and melancholia. *Stress* 2001; 4: 91-119.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis of endocrine disease: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R205-16.
- Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 2013; 43: 449-69.
- Lin YT, Hanna J. Psychiatric symptoms in Cushing's syndrome: a systematic review. *Innov Clin Neurosci* 2020; 17(1-3): 30-5.
- Lombardo G, Enache D. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 110: 104420.
- Maria N, Albiger E. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1253-60.
- Newell-Price J, Trainer P. The differential diagnosis of Cushing's syndrome, review. *Endocrine Reviews*; 19(1): 647-72.
- Nieman L. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2018; 47: 259-73.
- Rasmussen S, Rosebush P. Cushing disease presenting as primary psychiatric illness: a case report and literature review 2015. *J Psychiatr Pract* 2015; 21: 449-57.
- Scaroni C, Albiger MN. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect* 2020; 9(1): 1-13.

SUMMARY

E. Zaman, N. Van de Velde, Ph. Snauwaert, B. Lapauw, G. Lemmens

Depression and intermittent hypercortisolism: a difficult differential diagnostic process

Both Cushing's and pseudo-Cushing's syndrome involve a state of hypercortisolism. Cushing's syndrome is a progressive multisystemic disease, caused by either the administration of corticosteroids, or the overproduction of cortisol by a tumoral process. In pseudo-Cushing's syndrome the HPA-axis is hyperactive due to a pathophysiological process, most frequently caused by depression. The existence of a cyclic variant of Cushing's syndrome, characterised by intermittent hypercortisolism, complicates the diagnosis in a patient with for example depression. In case of remaining intermittent hypercortisolism after remission of the depression, extreme hypercortisolism and (suspicion of) a tumor, we have to consider a cyclic Cushing syndrome. Also, in patients with treatment resistant depression or depression with atypical features combined with intermittent hypercortisolism psychiatrists have to consider a cyclic Cushing syndrome.