

PROTOCOL CUSHING SYNDROOM (met ingang van 8 maart 1994)

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Hypercortisolisme komt voor bij verschillende ziektebeelden, die niet alle leiden tot een klinisch syndroom van Cushing.

Voorbeelden hiervan zijn alcoholisme, depressie, en ziekte.

Bij het huidige protocol wordt ervan uitgegaan dat er op klinische gronden sprake is van een syndroom van Cushing.

In navolging van de literatuur vindt de diagnostiek in twee stappen plaats:

1. Het biochemisch bevestigen van het hypercortisolisme d.m.v. de excretie van vrij cortisol in de 24h urine (zie protocol 1). Alhoewel de low-dose dexamethason suppressie test een lagere sensitiviteit en specificiteit heeft (zie tabel I), wordt deze test als tweede screeningstest gehanteerd (zie protocol 2) naast de urine excretie van vrij cortisol. Op deze manier wordt hypercortisolisme door middel van twee testen vastgesteld. Alternatieven als vrij cortisol excretie in ochtendurine, het gebruik van de vrij cortisol/creatinine ratio en 24h geïntegreerde plasma cortisol concentraties zijn wellicht gevoeliger maar nooit nader gevalideerd (Kaye en Crapo 90).
2. Voor de differentiaal diagnose van het syndroom van Cushing zijn meerdere tests beschikbaar. Oorspronkelijk werd de high-dose dexamethason suppressie test (2mg à 6 uur gedurende 48 uur) ontwikkeld (zie Crapo 1979); onderdrukking van het cortisolgehalte in plasma en/of urine pleit voor een hypofysaire Cushing. De sensitiviteit van deze test is 87% (83%-91%), de specificiteit 88% (84%-94%) (Biernond et al. 90). Later werden andere tests beschreven, met name Metyrapone tests, CRF stimulatietests en i.v. DEX suppressietests. In tabel II worden de sensitiviteit en specificiteit van deze tests in een vergelijkende studie bij een grote groep patiënten met het syndroom van Cushing weergegeven (Biernond et al. 90). De 7 uren-continue DEX infusie bleek de beste resultaten te geven. Sensitiviteit 100% (95%-100%) en specificiteit 90% (70%-99%) voor het vaststellen van ACTH producerende hypofyse adenomen. Belangrijke voordelen van deze test zijn de korte duur en de praktische uitvoerbaarheid. Hoewel de CRF test op zichzelf waarschijnlijk niet beter is dan een high-dose DEX suppressietest, bestaan er aanwijzingen dat de combinatie van beide diagnostische testen een additioneel voordeel geeft boven toepassing van slechts één van beide (Hermus et al. 86). Derhalve stellen wij m.b.t. de differentiaal diagnose van het syndroom van Cushing voor om zowel een CRF stimulatietest als een i.v. high-dose DEX suppressietest te doen (zie protocol 3 en 4).
Zodoende worden voor elke stap in de diagnostiek van het syndroom van Cushing telkens twee testen gebruikt, d.w.z. zowel voor het vaststellen van hypercortisolisme als voor de differentiaal diagnostiek.

Discussie

Bij de meeste patiënten met hypercortisolisme is het mogelijk om met een combinatie van testen tot een diagnose te komen. Echter in de klinische praktijk is het niet mogelijk om een absolute grens te hanteren voor de excretie van vrij cortisol in de urine terwijl bovendien de DEX suppressietest en mogelijk ook de urine excretie van vrij cortisol beïnvloed worden door primair niet endocriene condities.

Voorts zijn er complicerende factoren betreffende de biochemische tests aangaande de differentiaal diagnostiek. In de meeste studies blijkt een klein aantal patiënten te lijden aan een zeldzamere vorm van het syndroom van Cushing, met name ectopische ACTH of CRF productie. Zo bleken in de studie van Biernond et al. (90) 6, respectievelijk 2 van de 121 patiënten te lijden aan ectopische ACTH respectievelijk CRF productie door tumoren. De meeste andere studies beschrijven nog kleinere aantallen. Op grond hiervan zijn sensitiviteit en specificiteit van niet-invasieve diagnostiek niet met zekerheid bekend voor deze zeldzame vormen van het syndroom van Cushing. Gezien het grote belang van een juiste diagnose met name met betrekking tot de chirurgische therapie is verdere diagnostiek, toegesneden op de individuele patiënt noodzakelijk, zeker in alle gevallen waarbij de verschillende tests geen eenduidige interpretatie toelaten (cf Hermus et al. 86). Belangrijke aanvullende informatie met betrekking tot de oorzakelijke diagnose kan verkregen worden door middel van bilaterale selectieve veneuze sampling in combinatie met een CRF test (Oldfield et al. 91, Tabarin et al. 91, Findling et al. 91). Opgemerkt dient te

worden dat de waarde van deze diagnostische tests samenhangt met de kundigheid van de radioloog (Orth 91).

PROTOCOL 1: 24-H URINE EXCRETIE VAN VRIJ CORTISOL

Uitvoering:

1. uitplassen iedere ochtend 09.00 uur.
2. 2 x 24 uur urine verzamelen van 09.00h tot 09.00h gedurende 2 dagen. Per 24 uur in separate bokaal. Bokalen bewaren in koelkast.
3. Na 48 uur: afname 5 cc heparinebuis voor meting plasma creatinine gehalte (bij inleveren van de twee bokalen).
4. bepalen per 24 uur:
 1. creatinine concentratie
 2. vrij cortisol
 3. volume per 24 uur.

Bepalingsmethode van vrij cortisol in urine: HPLC op RP-18 kolom en 240 nm detectie na extractie met ether. Nota bene: interne standaard is dexamethason.

Referentiewaarden: <300 nmol/24h. In het verleden vastgesteld bij niet te achterhalen populatie; overeenkomstig literatuur. (zie tabel I)

Interpretatie:

- 1) Hoewel betrouwbare gegevens in de literatuur ontbreken, is bij verlaagde kreatinineklaring de cortisol excretie mogelijk verlaagd.
- 2) Door de gekozen bepalingmethode interfereert het gebruik van dexamethason en prednison door de patiënt met de meting.
- 3) Tijdens zwangerschap neemt de 24h excretie van vrij cortisol geleidelijk toe (Odagiri et al. 88)

PROTOCOL 2: OVERNIGHT DEXAMETHASON SUPPRESSIE TEST

Contra-indicaties: Geen.

Uitvoering:

1. Nuchter en 30 min liggen in stoel
2. Dag 1: 8.30 uur 10 cc heparinebloed voor cortisolconcentratie en 10 cc EDTA op ijs voor ACTH concentratie.
3. Dag 1: 23.00 uur Dexamethason 1 mg per os (= 2 tabletten à 0.5 mg). Deze worden door doktersassistente mee gegeven
4. Dag 2: nuchter en 30 min liggen in stoel
5. Dag 2: 08.30 uur: 10 cc heparinebloed voor cortisolconcentratie en 10 cc EDTA op ijs voor ACTH concentratie
6. Afgenomen bloed op ijs binnen 30 min naar laboratorium Endocrinologie.

Bepalingmethode: cortisol: fluorescentie polarisatie immunoassay op een TDx analyser (Abbot). ACTH: IRMA (Nichols Institute).

Referentiewaarden:

Voor Dex: ACTH # 54 ng/l (< x + 2SD; Zahradnik et al. 89)
Na Dex : Cortisol # 0.14 µmol/l (Williams, 1985; Becker 1990)

Interpretatie:

- Bij patiënten met psychiatrische ziekbeelden is de dexamethason suppressie test niet bruikbaar voor het vaststellen van een syndroom van Cushing daar verminderde suppressie bij een groot aantal van dergelijke patiënten voorkomt (Br J Psychiatr 1987; 150: 459-462).
- Indien cortisol na dexamethason > 0.14 µmol/l is, dan is er mogelijk sprake van hypercortisolisme.
- Indien cortisol na dexamethason > 0.14 µmol/l is en bovendien ACTH hoog blijft, is er mogelijk sprake van een ACTH-dependent Cushing.
- Tijdens zwangerschap neemt de cortisol respons op DEX geleidelijk af (Odagiri et al. 88). De ACTH spiegels zijn gemiddeld lager dan bij niet-zwangeren en stijgen in geringe mate naarmate de zwangerschap vordert (voor referenties zie Mulder et al. 1990).
- De test kan zelden vals negatief zijn bijv. door een trage resorptie van dexamethason (Becker, 1990).
- Veel vaker is de cortisol uitslag na 1 mg dexamethason vals positief o.b.v. obsitas, acute of chronische niet- endocrine ziekten, depressie, angst , alcoholisme, uremie. Het gebruik van phenytoine, barbituraten en andere medicijnen die hepatische microsomale enzymen induceren kan het metabolisme van dexamethason versnellen en daardoor resulteren in te lage plasma spiegels om het ACTH te onderdrukken (Becker, 1990).

PROTOCOL 3: CRH-STIMULATIETEST

Contra-indicaties: Instabiele angina pectoris

Uitvoering:

1. nuchter om 09.00 uur 's morgens.
2. iv catheter met heparineslot.
3. 30 min. wachten (stoel).
4. bloedmonsters voor ACTH (EDTA buis) en CORT (heparinebuis) afnemen t=-30 (t-15 min en t=0), direct op ijs zetten, gekoeld centrifugeren en plasma invriezen.
5. op t=0 inspuiten 100 µg humaan CRH i.v. (CorticobissR, Byk, Zwanenburg)
6. bloedafnames voor ACTH en CORT t=5, t=15, t=30, t=60, t=90, t=120, en t=180 min. (direct op ijs, gekoeld centrifugeren en plasma invriezen).

Bepalingsmethode:

Plasma ACTH: IRMA (Nichols Institute).

Cortisol: fluorescentie polarisatie immunoassay op TDx analyser (Abbot)

Referentiewaarden: Positieve test indien toename ACTH meer is dan 50% van de basale waarde of toename cortisol meer is dan 20% van de basale waarde. (Kaye en Crapo 90).

Negatieve test indien toename ACTH minder is dan 50% van de basale waarde of de toename van de cortisol waarde minder is dan 20% van de basale waarde.

Interpretatie: Zie flow-chart.

Bijwerkingen:

CRH kan eventueel flushing, strak gevoel in de nek en geringe bloeddrukdaling veroorzaken. Bij herhaald gebruik kunnen overgevoeligheidsreacties optreden.

PROTOCOL 4: HOGE DOSIS I.V. DEXAMETHASON SUPPRESSIE TEST

NB: niet op dezelfde dag als protocol 3

Relatieve contra-indicatie: Diabetes Mellitus

Uitvoering:

1. nuchter, liggen in stoel, 08.30h. Lichte lunch toegestaan, roken, koffie en thee niet.
2. 2 veneuze catheters, heparineslot.
3. na ½ uur: 3 x afname cortisol in heparinebuis (t= -30 min, -15 en 0)
4. (Dosering: 1.25 mg/uur gedurende 7 uur). 10 mg (2 ampullen à 5 mg) dexamethason natriumfosfaat oplossen in 500 ml NaCl 0.9%. Start pomp 1.25 mg/uur = 63 ml/uur. Na 7 uur (440 ml) infuus stop.
5. afname cortisol na 6 uur 45 min., 7 uur (infuus stop) en 7 uur 15 min.
6. afdraaien in centrifuge en plasma invriezen.
7. Volgende morgen: 08.30h nuchter: 3 ml heparine bloed voor cortisol bepaling.

Bepalingsmethode cortisol: Fluorescentie polarisatie immunoassay op een TDx analyser (Abbott).

Referentiewaarden en interpretatie:

- Positieve test, dat wil zeggen passend bij hyofysaire Cushing (zie tabel II), indien afname cortisol >190 nmol/l (gemiddelde t=0 vs gemiddelde t=7 uur) (zie Biemond et al. 90).
- Negatieve test, dat wil zeggen niet passend bij hypofysaire Cushing, indien afname cortisol <190 nmol/l.
- Tijdens zwangerschap neemt de cortisol respons op DEX geleidelijk af (Odagiri et al. 88).

Bijwerkingen:

Er zijn anafylactische reacties beschreven bij parenterale toediening van glucocorticoïden.

Tabel I. Cortisol urine excretie vs overnight DEX suppressie

TEST	CUT OFF WAARDE	SENS	SPEC	REF
Vrij cortisol in 24-uurs urine	293 - 304 nmol/24h	100%	100%	Burke en Beardwell 73
Idem na suppressie (2 mg/dag dexamethason)	Normaal : <50 nmol Verhoogd: >138 nmol	95%	94%	Idem
Vrij cortisol in 24-uurs urine	304 nmol	100%	100%	Eddy et al. 73
Idem na suppressie (2 mg/dag dexamethason)	83 nmol	100%	100%	Idem
Plasma cortisol 1 mg dexamethason overnacht	<0.19 μ mol/l	96%	47%	Idem
Vrij cortisol in 24-uurs urine	272 nmol/24h	100%	100%	Contreras et al. 86
Vrij cortisol in ochtend (7.00-8.00 uur) urine na suppressie (1 mg dexamethason overnacht)	14 ng/mg creatinine	100%	100%	Idem
Plasma cortisol 16.00 uur na 3 dagen suppressie 2 mg dexamethason/dag	#0.14 μ mol/l	86%	100%	Ashcraft et al. 82

Tabel II. *Differentiaal diagnose van het syndroom van Cushing (zie Biemond et al. 90).*

Test	Diagnoses			Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy
	Cushing Disease	Adrenal Tumor	Ectopic ACTH or CRH Secretion			
	< n/n	>	<	%(CI)		>
Continuous intravenous dexamethasone suppression	80/80	0/14	2/7	100 (95 to 100)	90 (70 to 99)	98 (93 to 100)
LVP	59/69	3/10	1/3	88 (75 to 93)	69 (39 to 91)	83 (73 to 90)
Basal ACTH concentration	30/30	1/3	2/2	100 (88 to 100)	40 (5 to 85)	97 (85 to 100)
Metyrapone						
With urinary 17-oxogenic steroids excretion	22/24	0/4	3/3	92 (73 to 99)	57 (18 to 90)	84 (66 to 94)
With plasma deoxycortisol concentration	31/33	0/4	1/2	94 (80 to 99)	83 (36 to 99)	92 (79 to 98)
Both groups together	53/57	0/8	4/5	93 (83 to 98)	69 (39 to 91)	89 (79 to 95)
CRH	12/23	0/1	1/2	52 (31 to 73)	67 (9 to 99)	54 (33 to 73)

* The number of patients with positive test results is shown with the total number of patients in the group and the sensitivity and specificity of the test (with CIs in parentheses).
ACTH = corticotropin; CRH = corticotropin-releasing hormone; and LVP = lysine-vasopressin.

REFERENTIES

- Ashcraft MW, Herle AJ van, Vener SL, Geffner DL. *Ann Intern Med* 1982; 97: 21-26.
- Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Lappingcot, Philadelphia 1990.
- Biemond P et al. *Annals Intern Med* 1990; 112: 738-742.
- Burke CW, Beardwell CG. *Q J Med* 1973; 42: 175-204.
- Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 965-969.
- Crapo L. *Metabolism* 1979; 28: 955-975.
- Eddy RL, Lloyd Jones A, Gilliland PF, Ibarra JD, Thompson JQ, McMurry JF. *Am J Med* 1973; 55: 621-630.
- Findling JW, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 408-413.
- Hermus AR et al. *Lancet* 1986; II: 540-544.
- Kaye TB, Crapo L. *Annals Intern Med* 1990; 112: 434-444.
- Mulder WJ, et al. *Neth J Med* 1990; 36: 234-241.
- Odagiri E, et al. *Endocrinol Japon* 1988; 35: 685-690.
- Oldfield EH et al. *NEJM* 1991; 325: 897-905.
- Orth DN. *NEJM* 1991; 325: 957-959
- Tabarin A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 53-59.
- Williams, *Textbook of Endocrinology*, 7th ed, Saunders, Philadelphia, 1985.
- Zahradnik R et al. *Clin Chem* 1989; 35: 804-807.