

# Kinderen met obesitas en afbuigende lengtegroei: ziekte van Cushing?

Esther M. van Wezel, Hanneke M. van Santen, Wouter R. van Furth, Liesbeth Reneman, Peter H. Bisschop en A.S. Paul van Trotsenburg

## Dames en Heren,

Obesitas op de kindereleeftijd is een veelvoorkomend en toenemend probleem. Om deze reden is het belangrijk om alarmsymptomen te definiëren wanneer er reden is tot aanvullend onderzoek.<sup>1</sup> Wanneer een kind fors in gewicht toeneemt en daarbij een voor de rijpingsleeftijd te lage lengtegroeisnelheid heeft, is dat een alarmsymptoom. Endocriene aandoeningen moeten dan worden uitgesloten, zoals bijvoorbeeld het syndroom van Cushing (cortisoloverproductie veroorzaakt door problemen in de hypofyse (ziekte van Cushing), de bijnieren of elders (ectopische vorm)).

In deze klinische les beschrijven wij 2 kinderen met obesitas en een afbuigende lengtegroei ten gevolge van hypercortisolisme veroorzaakt door een adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-producerend microadenoom in de hypofyse (ziekte van Cushing).

**Patiënt A**, een 11-jarig meisje, werd jaarlijks gecontroleerd door de kinderarts wegens coarctatio aortae die operatief gecorrigeerd was op de leeftijd van 8 jaar. Tijdens controle viel een extreme gewichtstoename op. Uit nadere anamnese bleek dat haar huid zeer gevoelig was bij aanraking, dat zij snel blauwe plekken kreeg en vaak hoofdpijn had. Ook was zij incontinent voor urine bij lachen en hoesten. Ze snoepte niet veel en een aangepast dieet had geen effect op de gewichtstoename.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-ziek, adipeus meisje gezien dat een bloeddruk van 110/60 mmHg had (referentiewaarden van de systole op deze leeftijd: 90-110). Haar lengte was 140,2 cm (-1,7 SD-score onder de referentielijn), het gewicht 74,8 kg (gewicht naar lengte: +3,2 SD) en de BMI 38,0 (+4 SD). Zij had een bisonnek ('buffalo hump'), centrale adipositas en opvallende striae op de buik en aan de binnenzijde van armen en benen. De puberteitsstadiëring volgens Tanner was niet-afwijkend: M5 (mammas), P5 (pubisbeharing), A3 (axillaire beharing). De groeicurve toonde een afbuiging van de lengtegroei vanaf de leeftijd van 9 jaar, met een toename van de BMI (figuur 1).

Bij aanvullend onderzoek werd 2 maal een verhoogde cortisolsecretie in 24-uursurine gevonden: 659 respectievelijk 809 nmol/24 h (referentiewaarde: < 180).<sup>2</sup> Onder verdenking van hypercortisolisme werd patiënte door-

*Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam.*

*Afd. Kinderendocrinologie: drs. E.M. van Wezel, coassistent (thans: arts-onderzoeker, AMC/*

*Sanquin); dr. H.M. van Santen en*

*dr. A.S.P. van Trotsenburg,*

*kinderarts-endocrinologen.*

*Afd. Neurochirurgie:*

*dr. W.R. van Furth, neurochirurg.*

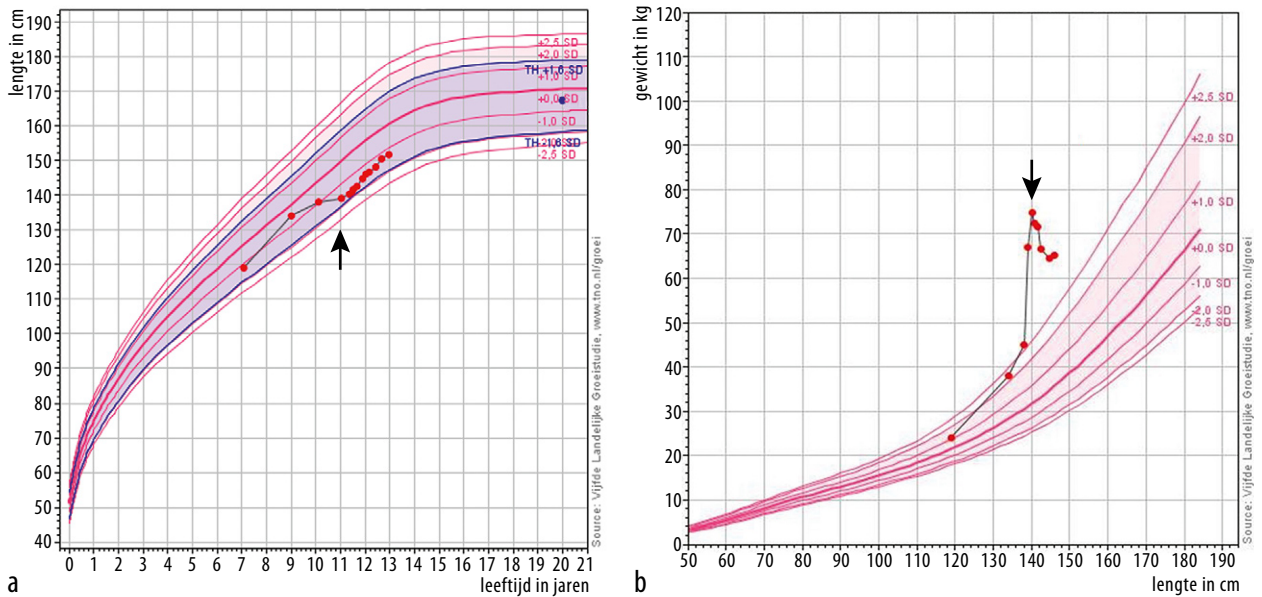
*Afd. Radiologie: dr. L. Reneman, neuro-radioloog.*

*Afd. Endocrinologie:*

*dr. P.H. Bisschop, internist-endocrinoloog.*

*Contactpersoon: dr. H.M. van Santen*

*(h.m.vansanten@amc.uva.nl).*



**FIGUUR 1** Groeicurve van patiënt A, een 11-jarig meisje met de ziekte van Cushing door een hypofysair microadenoom, tonen (a) een afbuiging van de lengtegroeicurve en (b) een forse toename van het gewicht naar lengte, tot het moment van resectie van het microadenoom (pijl-tjes).

verwezen naar het academisch centrum. Bij aanvullend laboratoriumonderzoek werden aantoonbare plasma-waarden van ACTH gevonden. Een korte, orale 1 mg-dexamethasonsuppressietest over de nacht toonde onvoldoende suppressie van de plasmaconcentratie van cortisol in de ochtend (229 nmol/l bij een afkapwaarde < 95).<sup>2</sup> Een lange dexamethasonsuppressietest met een hoge, intraveneus toegediende dosis (7 mg) toonde na 7 h een cortisolrespons tot onderdrukte waarden (< 50 nmol/ml). Een corticotropine-'releasing'-hormoon(CRH)-test toonde een maximale toename van de cortisolconcentratie tot 990 nmol/l en een ACTH-piek van 16 ng/ml. Deze testuitslagen waren sterk suggestief voor een hypofysair Cushing-syndroom (= ziekte van Cushing). Een MRI liet de aanwezigheid van een microadenoom met een diameter van 5 mm in de rechter zijde van de hypofyse zien. Er werd begonnen met behandeling met metyrapon 500 mg 3 dd om de plasmaconcentratie van het cortisol te verlagen. Het microadenoom werd zonder complicaties transsfenoïdaal verwijderd. Postoperatief werd er 2 maal een cortisolochtendconcentratie gemeten van < 50 nmol/l, wat een totale resectie van het adenoom zeer waarschijnlijk maakt. Er werd begonnen met hydrocortisonsubstitutie 10 mg/m<sup>2</sup>/dag. Postoperatief had patiënte gedurende 4 weken diabetes insipidus. Na 2 maanden ontwikkelde zij een centrale hypothyreoïdie (concentratie vrij thyroxine (FT4): 7,2 pmol/l; TSH: 3,6 mU/l) waarvoor behandeling met thyroxine werd gestart.

Patiënte voelde zich 6 maanden postoperatief goed en was 10,6 kg afgevallen. Zij had een adequate groeisnelheid en haar urine-incontinentie was verdwenen. De hydrocortisonbehandeling bouwden wij volledig af. Aanvullend onderzoek in de vorm van een ACTH-stimulatietest met een lage dosering synthetisch ACTH (1 µg) en een metyrapontest (30 mg/kg) toonde een centrale bijnierschorsinsufficiëntie (maximale stijging van de cortisol- en 11-deoxycortisolconcentraties tot respectievelijk 397 en 190 nmol/l), waarvoor de hydrocortisonsubstitutiebehandeling weer werd hervat. Inmiddels 7 maanden postoperatief gaat het zeer goed met patiënte. Zij behoudt een goede groeisnelheid met adequate concentraties van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH), passend bij een adequate groeihormoon- en gonadotrofine-productie.

**Patiënt B**, een 12-jarig meisje, werd doorverwezen door de GGD in verband met slechte lengtegroei. Daarbij had zij sinds 2 jaar obesitas. Bij de kinderarts bleek er sprake te zijn van overbeharig en van acne. De pubarche was gestart rond de leeftijd van 8 jaar. Er was geen sprake van striae, hematomen of krachtsverlies. Patiënte had verder een blanco medische voorgeschiedenis.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-ziek meisje gezien met een bisonnek, acne in het gelaat en een opvallend grote schedelomvang (60 cm, > +2,5 SD). Er was in

het verleden geen reden geweest tot aanvullend onderzoek voor de macrocefalie. De lengte was 161,7 cm (-0,15 SD), het gewicht 61 kg (gewicht naar lengte: +1,6 SD), en de BMI bedroeg 24,4 (+2 SD). De lengtegroei toonde een afbuiging van +1 naar -0,1 SD (figuur 2). Op haar rug waren enige donkere donshaartjes zichtbaar en er was sprake van forse pubisbehaving (Tanner-stadium: M3-4, P5). Daarnaast was er sprake van centrale obesitas. De bloeddruk was 118/81 mmHg (referentiewaarden van de systole op deze leeftijd: 100-120). Bij overig lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Aanvullend onderzoek toonde 1 maal een verhoogde cortisolsecretie in de 24-uursurine (1e 24-uursurine: 129 nmol/24 h; 2e 24-uursurine: 282 nmol/24 h), bij een aantoonbare ACTH-plasmaconcentratie. De diagnose 'hypercortisolisme' werd in het academisch centrum bevestigd middels een orale dexamethasonsuppressietest over de nacht: na inname van 1 mg dexamethason trad onvoldoende suppressie van de cortisolconcentratie (238 nmol/l) op. Een CRH-test toonde een maximale cortisolconcentratie van 767 nmol/l met een ACTH-piek tot 135 ng/ml. Een lange dexamethasonsuppressietest met een hoge, intraveneus toegediende dosis (7 mg) toonde onderdrukking van de cortisolconcentratie (< 50 nmol/l) na 24 h. Op MRI-opnames van de hypofyse was een microadenoom (0,9 x 0,5 cm) zichtbaar.

Voor de operatieve verwijdering van het adenoom werd begonnen met behandeling met metyrapon 250 mg 3 dd

in combinatie met een hydrocortison-stressschema. Het microadenoom werd zonder complicaties transsfenoïdaal verwijderd. Postoperatief werd ook bij deze patiënte 2 maal een cortisolochtendwaarde gemeten van < 50 nmol/l, passend bij totale resectie van het adenoom. Zij ontwikkelde gedurende 48 h diabetes insipidus. Na 5 dagen kon patiënte in goede fysieke conditie worden ontslagen met een hydrocortisonsubstitutieschema.

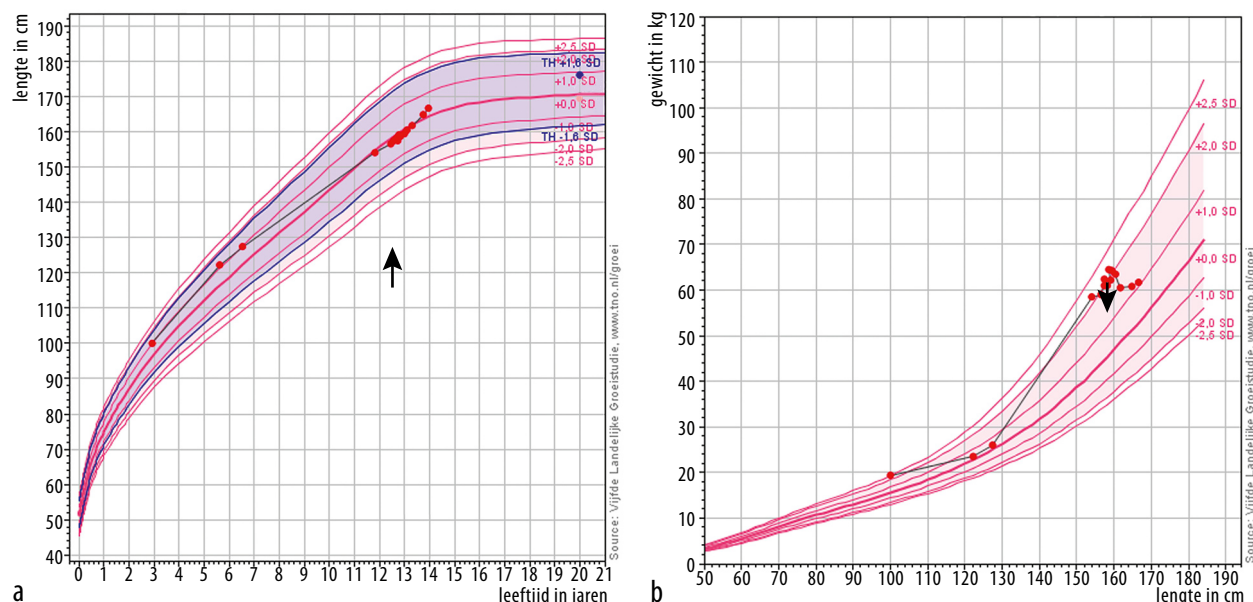
1 maand postoperatief werd bij patiënte centrale hypothyreïdie gediagnosticeerd (FT4: 7,1 pmol/l; TSH: 2,10 mU/l), waarvoor werd gestart met thyroxinebehandeling. Bij de laatste controle, 5 maanden postoperatief, voelt patiënte zich zeer goed. Zij heeft een adequate groeisnelheid met goed aantoonbare concentratie IGF-1. Tevens is zij 4 kg afgevallen en heeft zij een regelmatige menses.

## BESCHOUWING

### OBESITAS BIJ KINDEREN

De prevalentie van obesitas bij Nederlandse kinderen is in de periode 1997-2004 verdrievoudigd. Deze toename maakt het belangrijk om alarmsymptomen te definiëren bij welke patiënten er wel en bij welke er geen indicatie is tot aanvullend onderzoek.

Een kind met overgewicht behoort een voor de rijpsleeftijd adequate groeisnelheid te hebben.<sup>3</sup> Het 'gewoon te dikke kind' heeft vaak zelfs een wat versnelde lengtegroei en rijping, waardoor de botrijping iets voorloopt en



**FIGUUR 2** Groeicurve van patiënt B, een 12-jarig meisje met de ziekte van Cushing door een hypofysair microadenoom, tonen (a) een afbuiging van de lengtegroei-curve en (b) een toename van het gewicht naar lengte, tot het moment van resectie van het microadenoom (pijl-tjes).

de puberteit eerder start. Een kind met hypercortisolisme heeft daarentegen obesitas in combinatie met een trage groei en rijping, waardoor de botrijping achterloopt en de puberteit vertraagd is.

**Differentiaaldiagnose** Bij het maken van een differentiaaldiagnose voor een kind met obesitas kunnen dan ook de lengtegroei-curve en de groeisnelheid worden gebruikt om de aanwezigheid van een onderliggende aandoening meer of minder waarschijnlijk te maken. Het beoordelen van de groeisnelheid impliceert dat niet kan worden volstaan met een eenmalige lengtemeting.

Bij een kind met obesitas en een te lage groeisnelheid moet altijd aanvullend onderzoek worden gedaan. Men moet dan differentiaaldiagnostisch denken aan endocriene stoornissen zoals groeihormoondeficiëntie, hypothyreoïdie of hypercortisolisme. Behalve bij endocriene stoornissen wordt een afwijkende lengtegroei in combinatie met een toenemend gewicht ook gezien bij neurologische aandoeningen (hersentumor, met name bij het craniofaryngioom, of na neurotrauma), iatrogeen-geïnduceerde problematiek zoals behandeling met hoge doses glucocorticoiden, dan wel skeletafwijkingen, zoals skeletdysplasie. Ook moet men bij deze combinatie denken aan syndromale aandoeningen, waarbij ook dysmorphieën of – al dan niet lichte – mentale retardatie aanwezig kunnen zijn.

**Anamnese en onderzoek** In de anamnese dient men te vragen naar de eet- en sportgewoonten van patiënt en diens familie, naar medicatiegebruik, alarmerende symptomen die kunnen passen bij neurologische aandoeningen of hypofyse-insufficiëntie, en naar de algemene motorische en mentale ontwikkeling van het kind. Bij lichamelijk onderzoek is – naast een pediatrisch onderzoek inclusief bloeddrukmeting – meting van de lengtegroei (curve, niet een eenmalig punt) en vaststellen van de puberteitsontwikkeling van essentieel belang. Daarnaast dient men te letten op de aanwezigheid van dysmorphieën en op de mentale ontwikkeling. Ook een neurologisch onderzoek, inclusief gezichtsveldonderzoek, moet worden verricht.

Elk obees kind met onvoldoende lengtegroei of met andere symptomen zoals hierboven genoemd, moet worden doorgestuurd naar de kinderarts voor aanvullend onderzoek naar mogelijke onderliggende aandoeningen. De 2 beschreven patiënten ontwikkelden obesitas op basis van de ziekte van Cushing. Bij beide kinderen was het alarmsymptoom de afbuigende lengtegroei-curve in combinatie met toename van de BMI.

#### DE ZIEKTE VAN CUSHING BIJ KINDEREN

De ziekte van Cushing is zeer zeldzaam op de kinderleeftijd: de incidentie is ongeveer 5-25% van die bij volwassenen, die wordt geschat op 5-25 per 10<sup>6</sup> personen per

jaar.<sup>4</sup> Het stellen van deze diagnose is vaak lastig, omdat geen van de klassieke symptomen, zoals centrale obesitas, hirsutisme en hypertensie, pathognomonisch zijn op de kinderleeftijd. In tegenstelling tot bij volwassenen, is bij kinderen gewichtstoename in combinatie met afbuigende lengtegroei de meest betrouwbare indicator voor hypercortisolisme.<sup>5</sup> Andere symptomen van het syndroom van Cushing op de kinderleeftijd kunnen zijn: vermoeidheid, vertraagde puberteit en osteopenie.<sup>6</sup>

**Oorzaken** De meest voorkomende oorzaak van het syndroom van Cushing op de kinderleeftijd is langdurige exogene (iatroge) toediening van glucocorticoiden. Endogene overproductie van cortisol is onder te verdelen in een ACTH-afhankelijk (de ziekte van Cushing) en ACTH-onafhankelijk hypercortisolisme. Bij kinderen jonger dan 5 jaar komt ACTH-onafhankelijk hypercortisolisme het meest voor, op basis van een adrenocorticale tumor. In dat geval kan er ook sprake zijn van hyperandrogenisme dat zich uit in virilisatie (overbehaarung, acne, stemverlaging). Bij kinderen boven de leeftijd 5 jaar wordt endogeen hypercortisolisme vaker veroorzaakt door de ziekte van Cushing (hypofysair hypercortisolisme).<sup>6</sup>

**Diagnostiek** De eerste stap in de diagnostiek is het biochemisch aantonen van hypercortisolisme. Dit kan door meting van het cortisol in 24-uursurine (2 maal 24-uursurine sparen). Dit heeft een sensitiviteit van circa 89-94% en een specificiteit van 91-94%.<sup>3,5,7</sup> Daarnaast kan een dexamethasonsuppressietest met lage dosering (1 mg) gedaan worden. Om een zo hoog mogelijke sensitiviteit te bereiken wordt internationaal een afkapwaarde van < 50 nmol/l aangehouden.<sup>8</sup>

Ook het bepalen van een cortisoldagritme is een zinvolle test; deze is verstoord bij de ziekte van Cushing. Een valkuil in de bepaling van cortisol is het vinden van een verhoogde serumcortisolconcentratie bij mensen met obesitas zonder de ziekte van Cushing. Dit is deels te verklaren door een lichte toename van de cortisolproductie in combinatie met een toegenomen snelheid waarmee cortisol wordt afgebroken.<sup>9</sup> Deze valkuil kan vermeden worden door gebruik van bepaling van de cortisolconcentratie in het speeksel. Bepaling van de speekselcortisolconcentratie in de avond (middernacht) heeft een zeer hoge sensitiviteit (100%) en specificiteit (95,2%) en wordt internationaal dan ook geadviseerd als minst invasieve en meest betrouwbare test om het verschil te kunnen maken tussen 'gewone' obesitas en hypercortisolisme.<sup>8</sup>

Het onderscheid tussen ACTH-afhankelijk en -onafhankelijk hypercortisolisme kan worden onderzocht door het bepalen van de ACTH-concentratie, in combinatie met een CRH-test en een suppressietest met hoge dosis dexamethason. Bij hypercortisolisme door een probleem

in de bijnier zal er een niet aantoonbare of zeer lage serumconcentratie ACTH zijn. Bij een hypofysaire (ACTH-afhankelijke) ziekte van Cushing zal er, naast een reeds aantoonbaar ACTH in het plasma, na toediening van CRH een verdere stijging van de concentratie ACTH en cortisol te vinden zijn. Bij beide patiënten was er sprake van een ACTH-afhankelijk syndroom van Cushing en dit werd met behulp van MRI bevestigd.

**Behandeling** Transsfenoïdale chirurgie met selectieve resectie van het microadenoom door een ervaren neurochirurg is de voorkeursbehandeling bij zowel kinderen als volwassenen met de ziekte van Cushing. Omdat hypopituitarisme een bekende complicatie is van deze ingreep, dienen postoperatief de andere hypothalamus-hypofyse-assen hormonaal geëvalueerd te worden.

**Dames en Heren**, gewichtstoename in combinatie met een afbuigende lengtegroei-curve op de kinderleeftijd is een alarmsymptoom en altijd reden voor nader onderzoek. Deze kinderen dienen te worden doorverwezen naar de kinderarts voor aanvullend endocrinologisch onderzoek.

Klassieke symptomen zoals hypertensie, striae en het snel krijgen van blauwe plekken hoeven bij het syndroom van Cushing op de kinderleeftijd niet altijd aanwezig te zijn.

Drs. E.M. van Wezel en dr. H.M. van Santen droegen evenveel bij aan de totstandkoming van dit artikel.

- Bij kinderen is gewichtstoename in combinatie met een afbuigende lengtegroei-curve een alarmsymptoom voor een onderliggende, mogelijk endocriene aandoening.
- Deze kinderen moeten doorverwezen worden naar de kinderarts voor aanvullend onderzoek.
- Een van de mogelijke oorzaken is het syndroom van Cushing, al is dat op de kinderleeftijd zeldzaam.
- Klassieke symptomen van het syndroom van Cushing zoals hypertensie, hematomen en striae, hoeven op de kinderleeftijd niet altijd aanwezig te zijn.
- Een ACTH-producerend microadenoom (ziekte van Cushing) is de meest voorkomende oorzaak van hypercortisolisme boven de leeftijd van 5 jaar.
- Transsfenoïdale resectie van het microadenoom is de behandeling van voorkeur.

Belangenconflict: er zijn belangen gemeld (zie [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl), zoeken op A4677; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 augustus 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4677

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Alfen-van der Velden AAEM van, Waelkens JJ. Obesitas. In: Werkboek Kinderendocrinologie. Hfstk 28. Amsterdam: VU University Press; 2010:213-25. ISBN 9789086595143
- 2 Holleman F, Endert E, Prummel MF, Vessem-Timmermans M van, Wiersinga WM, Fliers E. Evaluation of endocrine tests. B: screening for hypercortisolism. *Neth J Med.* 2005;63:348-53.
- 3 Greening JE, Storr HL, McKenzie SA, et al. Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:885-7.
- 4 Sas T, Walenkamp MJ, Otten BJ. Syndroom van Cushing. In: Werkboek Kinderendocrinologie. Hfstk 18. Amsterdam: VU University Press; 2010:134-9. ISBN 9789086595143
- 5 Savage MO, Chan LF, Grossman HB, Storr HL. Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:346-51.
- 6 Chan LF, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. Pediatric Cushing's syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1261-71.
- 7 Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4123-9.
- 8 Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
- 9 Dimitriou T, Maser-Gluth C, Remer T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:731-6.