

Acromegalie, niet te missen?

Frans van Horne, Pim Keurlings, Thalijn Wolters

Acromegalie is een zeldzaam klinisch syndroom met kenmerkende symptomen zoals vergrote acra, vergroving van het gelaat en verlaging van de stem. De oorzaak is bijna altijd een adenoom in de hypofyse. De diagnose wordt vaak gemist omdat de symptomen zich zeer langzaam ontwikkelen. De complicaties zijn uiteindelijk ernstig en als behandeling uitblijft, is de levensverwachting verkort. De IGF-1-test lijkt een goed en goedkoop screeningsinstrument voor acromegalie, maar de sensitiviteit en specificiteit zijn niet groot. Daarom is laagdrempelig overleg met de internist-endocrinoloog geboden. Met somatostatine-analogen en chirurgie kan ongeveer twee derde van de patiënten genezen.

Een klinische aandoening missen, zeker als het een zeldzame is, overkomt iedere huisarts.¹ Met nascholing, bewustwording en klinische ervaring kun je de kans verkleinen, maar niet volledig doen verdwijnen.² Acromegalie is zo'n zeldzame aandoening. De incidentie in Europa bedraagt 3 tot 4 per miljoen patiënten per jaar, de prevalentie 40 tot 90 per miljoen. Dat komt neer op ongeveer één patiënt per tien normpraktijken; de kans ooit in het werkzame leven een nieuwe patiënt aan te treffen is dus erg klein. Acromegalie is een aandoening met potentieel ernstige complicaties en hoe eerder de patiënt wordt verwezen naar de internist-endocrinoloog, hoe beter.³⁻⁶

De uitdaging is dus dit beeld, hoe zeldzaam ook, snel te herkennen. In deze klinische les willen we uw alertheid bij beginnende acromegalie vergroten. Het niet-pluisgevoel is bij de diagnose acromegalie des te belangrijker daar de klachten en symptomen specifiek zijn en zich vaak langzaam ontwikkelen.^{7,8}

DE KERN

- Acromegalie is een zeer zeldzame aandoening die vaak pas laat gediagnosticeerd wordt.
- De symptomen zijn kenmerkend maar ontwikkelen zich langzaam, ze kunnen uiteindelijk invaliderend worden.
- Acromegalie is bijna altijd het gevolg van een hypofyseadenoom.
- Een IGF-1-bepaling is niet voldoende voor de diagnose 'acromegalie'; de internist-endocrinoloog stelt de definitieve diagnose mede op basis van een orale glucosetolerantietest.

EEN JONGE MAN MET ASPECIFIEKE KLACHTEN [1]

Op een dag komt een 26-jarige, slanke rijzige man met blanco voorgeschiedenis op uw spreekuur met een knobbeltje onder zijn rechterborst. U duidt dit als gynaecomastie en stelt voor even af te wachten. Na twee jaar komt hij terug op uw spreekuur met knieklachten na het voetballen, u denkt aan overbelasting. Ook vraagt hij of zijn Hb-concentratie zou kunnen worden geprikt, deze was wat laag bij de bloedbank. U kijkt hem eens aan en ineens valt het u op dat hij lijkt te zijn veranderd. Zijn gelaatskenmerken zijn aanmerkelijk grover geworden, zijn stem lijkt wat lager. Zou dit acromegalie kunnen zijn?



Figuur 1

Juni 2013: prognatie van de onderkaak is al enigszins zichtbaar



Figuur 2

Februari 2016: kenmerkend 'acromegaliegelaat' met prominent voorhoofd [*frontal bossing*], prognatie van de onderkaak, brede jukbeenderen, forse neus, prominente nasolabiale plooi, volle lippen en oedeem rond de ogen

EEN JONGE MAN MET ASPECIFIEKE KLACHTEN (2)

U legt de patiënt uit dat u denkt aan acromegalie en nadere diagnostiek wilt inzetten. In overleg met de klinisch chemicus besluit u om bij het screenend laboratoriumonderzoek ook de concentratie IGF-1 in het serum te laten bepalen. De resultaten lijken overtuigend: het thyroïdstimulerend hormoon is laagnormaal, het vrij thyroxine is verlaagd en het IGF-1 is sterk verhoogd. De Z-score van 5,3 betekent een kans van 99% op acromegalie. U verwijst uw patiënt naar de internist-endocrinoloog in een academisch ziekenhuis.

PATHOFYSIOLOGIE

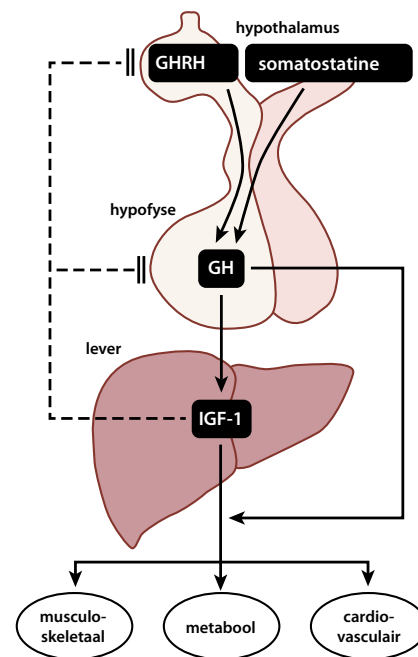
Acromegalie ontstaat onder invloed van een verstoring in de groeihormoonas, een regelsysteem met negatieve terugkoppeling [figuur 3]. Onder invloed van *growth hormone-releasing-hormoon* (GHRH), dat in de hypothalamus geproduceerd wordt, geeft de voorkwab van de hypofyse groeihormoon (GH) af. Dit hormoon zet de lever aan tot productie en afgifte van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), een hormoon dat de eiwitsynthese in skeletspieren en kraakbeenweefsel stimuleert. In de hypothalamus remt IGF-1 de afgifte van GHRH en stimuleert het de afgifte van somatostatine, dat de GH-productie remt. Op het niveau van de hypofyse remt IGF-1 de afgifte van GH.

Diverse pathologische condities kunnen dit regelsysteem verstoren waardoor er een overmaat aan GH wordt afgescheiden. Bij 95-99% van de patiënten is de oorzaak een adenoom van de hypofyse.³⁻⁵

SYMPTOMATOLOGIE EN COMPLICATIES

De hypersecretie van GH- en IGF-1 belast in principe alle weefsels. Acromegalie is dan ook een klinisch syndroom dat uit meerdere symptomen bestaat. Vaak ontstaan er na verloop van tijd diverse complicaties. Patiënten bij wie behandeling uitblijft hebben een significant verhoogde mortaliteit en morbiditeit.³

Een vroeg symptoom is vergroving van het gelaat en groei van de acra. Het uiterlijk verandert en er kunnen voet- en handklachten ontstaan: knellend schoeisel, pijn in de handen,



Figuur 3

De groeihormoonas met negatieve terugkoppeling (stippellijn)

carpaletunnelsyndroom en premature artrose. De overmatige groei treedt ook op in zachte weefsels en kan resulteren in verlaging van de stem, snurken en slaapapneu [tabel 1].^{3,5} De druk van de hypofysetumor op het omliggende weefsel en op de hypofysesteel verstoort de hormoonsecretie en kan onder andere leiden tot hypogonadisme, hypocortisolisme en hyperprolactinemie – centrale hypothyreoïdie zoals bij onze patiënt is overigens zeldzaam. De gynaecomastie bij onze patiënt had dus al eerder een reden kunnen zijn voor aanvullend onderzoek.⁹ Ook hyperglykemie, diabetes mellitus en cardiovasculaire problematiek komen vaak voor. Omdat de veranderingen zeer langzaam gaan, vallen ze de patiënt en diens naasten zelden op. Het is niet ongevoerd dat de diagnose pas tien jaar na het begin van de ziekte gesteld wordt.

Tabel 1

De meest voorkomende klinische kenmerken van acromegalie

Oorzaak	Symptomen
Systemische effecten van GH en IGF-1	
<ul style="list-style-type: none">• weke delen en huid	vergroting van de acra, toename van huiddikte en beharing, hyperhidrosis, fibromen, 'acromegaliegelaat' [prominent voorhoofd, prognatie van de onderkaak, brede jukbeenderen, forse neus, prominente nasolabiale plooi, diastemen, oedeem rond de ogen, volle lippen]
<ul style="list-style-type: none">• cardiovasculair• metabool• respiratoir• botten en gewrichten• overige endocriene symptomen	hypertensie, ventrikulhypertrofie, hartfalen, aritmie, hypertensie verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, dyslipidemie lage stem, macroglossie, slaapapneu, luchtwegdisfunctie [longen, thorax] artropathie, artrose, carpaletunnelsyndroom, osteopenie multinodulair struma, thyreotoxicose, hypercalciurie, hyperparathyreoïdie
Directe effecten van de hypofysetumor	
<ul style="list-style-type: none">• hoofdpijn, visuele beperking• verstoorde hormoonsecretie	temporale hemianopsie, uni- of bilateraal hypogonadisme, hypocortisolisme, hyperprolactinemie, hypothyreoïdie

De huisarts, die de patiënt minder vaak ziet, kan de discrete veranderingen sneller opmerken. Het verdient aanbeveling de patiënt te vragen oude foto's mee te nemen naar een vervolgsconsult.⁵

DIAGNOSTIEK

Als het vermoeden van acromegalie sterk is, kan de huisarts de serumconcentratie IGF-1 laten bepalen. Deze test kost ongeveer een tientje, maar is niet bijzonder sensitief (66%) of specifiek (69%) en de kans op een foutpositieve of foutnegatieve testuitslag is groot.^{3,5,11} Daarom is het verstandig vooraf te overleggen met de internist-endocrinoloog. Als het IGF-1 verhoogd blijkt, zal deze een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitvoeren. Daalt de serumconcentratie GH onvoldoende bij glucosebelasting, dan bevestigt dat de diagnose 'acromegalie'. Daarna wordt een MRI-scan van de hypofyse gemaakt om de positie van het adenoom te bepalen, eventuele complicaties door massawerking te voorspellen, de operabiliteit in te schatten en de behandeling te monitoren.^{3,10,12}

EEN JONGE MAN MET ASPECIFIEKE KLACHTEN (3)

De internist-endocrinoloog constateert een suprasellair macroadenoom, met hyperprolactinemie en partiële bijnierschorsinsufficiëntie. Het hypogonadisme heeft geleid tot een afgenomen erythropoëse en daardoor is normocytair anemie ontstaan. Bijkomende bevindingen zijn aanwijzingen voor slaapapneu en subtiele afwijkingen in het eeg. Men start met een somatostatineanalogue om de tumor in regressie te brengen. Snel daarna volgt een transsfenoïdale adenectomie. Patiënt wordt verwezen naar diverse specialisten [cardioloog, oogarts, longarts en klinisch geneticus].

BEHANDELING

Doel van de behandeling is allereerst normalisering van de serumconcentratie IGF-1 en verder bestrijding van de symptomen en de bijkomende aandoeningen. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat normalisering van IGF-1 nagenoeg alle complicaties vermindert of zelfs opheft, en de levensverwachting herstelt.^{3,5} Om de hypofysetumor te bestrijden start men vaak met een somatostatineanalogue, gevolgd door adenectomie. Dit leidt bij 65-70% van de patiënten tot genezing. Als adenectomie niet mogelijk is of later toch onvolledig blijkt, wordt de medicamenteuze behandeling voortgezet, eventueel in combinatie met radiotherapie. Bij sommige patiënten is levenslange suppletie van hypofysehormonen noodzakelijk.^{13,14}

DANKBETUIGING

De auteurs danken internist-endocrinoloog Romana Ne-tea-Maier voor haar kritische commentaar op het manuscript

en de patiënt voor zijn commentaar en het beschikbaar stellen van de foto's. ■

LITERATUUR

1. Hendriks SA, Sollie A, Nijhuis MG, Stolper E. Zeldzame ziekten: een onmogelijke diagnostische opgave? *Huisarts Wet* 2016;59:412-5.
2. Van Osselen ECM, Helsloot R, Van der Werf G, Van Zalinge E. Werken aan betere huisartsen: van nascholing tot kwaliteitsbeleid. *Huisarts Wet* 2016;59:498-501.
3. Melmed S, Snyder PJ, Martin KA. Diagnosis of acromegaly [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017. www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-acromegaly, geraadpleegd 21 juni 2017.
4. Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Acromegalie: diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1436-40.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
6. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Patalano R, Galdiero M et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20:46-62.
7. Brueren M. Het pluis/niet-pluisgevoel als diagnostische methode. *Huisarts Wet* 2017;60:112-4.
8. Melmed S, Snyder PJ, Martin KA. Causes and clinical manifestations of acromegaly [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017. www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly, geraadpleegd 21 juni 2017.
9. Koopman H, Monkelbaan J. Gynaecomastie is niet altijd onschuldig. *Huisarts Wet* 2014;57:266-70.
10. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2015;174:419-27.
11. Tarieflijst algemeen klinisch laboratorium. Capelle a/d IJssel: IJssellandziekenhuis; 2017.
12. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-I and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:27-34.
13. Melmed S, Snyder PJ, Martin KA. Treatment of acromegaly [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017. www.uptodate.com/contents/treatment-of-acromegaly, geraadpleegd 21 juni 2017.
14. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Murad M, Utz A et al.; Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-51.

Van Horne FJ, Keurlings PA, Wolters TL. Acromegalie, niet te missen? *Huisarts Wet* 2018;61[1]:51-5.
Medisch Centrum Oud-West, Nijmegen: F.J.P. van Horne, huisarts; P.A.J. Keurlings, huisarts-in-opleiding [tevens: Radboudumc, Nijmegen]. Radboudumc, afdeling Endocriene ziekten, Nijmegen: T.L.C. Wolters, arts-onderzoeker, internist-in-opleiding.
Correspondentie: fransvanhorne@ezorg.nl
Mogelijke belangenverstremgeling: Thalijn Wolters werkt aan een project dat gedeeltelijk gefinancierd wordt door een unrestricted grant van Ipsen Pharmaceuticals.