

Acromegalie, herkenning van een zeldzame ziekte in de psychiatrie

A.J. DE KORT, D. POSTULART, G.A.A.M. WETZER, S.H.P.P. ROERINK

- ACHTERGROND** Acromegalie is een zeldzame ziekte die veroorzaakt wordt door een tumor in de voorkwab van de hypofyse die aanzet tot overmatige productie van groeihormoon. Hierdoor worden alle organen en weefsels in het lichaam aangezet tot groei. Deze groei is verantwoordelijk voor een breed scala aan symptomen, waaronder neuropsychiatrische.
- DOEL** Bevorderen van vroege herkenning van acromegalie zodat behandeling tijdig gestart kan worden en verdere schade voorkomen kan worden.
- METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed naar kwaliteit van leven, cognitieve, psychische en psychiatrische klachten en persoonlijkheidsveranderingen bij acromegalie.
- RESULTATEN** Wij beschrijven pathofysiologie en epidemiologie van acromegalie, de karakteristieke uiterlijke veranderingen, neurocognitieve complicaties, psychische en psychiatrische stoornissen, persoonlijkheidsveranderingen en relevante somatische comorbide symptomen. Acromegalie is een ziekte waarbij patiënten vaak al lang voordat de diagnose gesteld wordt cognitieve en affectieve stoornissen hebben. Patiënten hebben vaak al met specifieke klachten diverse hulpverleners bezocht voordat de diagnose gesteld wordt.
- CONCLUSIE** Wij denken dat ook binnen de psychiatrische praktijk van alledag de diagnose acromegalie makkelijk wordt gemist. Bij uitgebreide somatische comorbiditeit en therapieresistente depressie, vooral indien gecombineerd met de typische uiterlijke veranderingen van acromegalie, moet men daarom de diagnose overwegen en verder onderzoek inzetten.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)11, 794-802

TREFWOORDEN acromegalie, cognitie, stemming



ARTIKEL



Acromegalie is een zeldzame ziekte die veroorzaakt wordt door een tumor in de voorkwab van de hypofyse die aanzet tot overmatige productie van groeihormoon (GH). Hierdoor worden alle organen en weefsels in het lichaam aangezet tot groei. Als inleiding beschrijven wij eerst een casus.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 40-jarige vrouw, werd door de huisarts verwezen naar de psychiater vanwege klachten van somberheid, futloosheid, prikkelbaarheid, concentratie- en initiatiefverlies.

Patiënte vertelde dat ze alleen de broodnodige dingen in

huis deed, maar verder zich nergens toe kon zetten. Haar klachten bleken de afgelopen periode langzaam te zijn toegenomen in ernst; ze kon zich niet herinneren wanneer het nog goed ging. Ze was sinds 4 weken ziek thuis. Bij navraag bleek dat ze gemiddeld 4 uur per nacht sliep. Ze had vaak last van hoofdpijn die gemiddeld drie keer per dag in aanvallen optrad. Tijdens die aanvallen kon ze niets en zat dan met haar hoofd in haar handen en haar ogen dicht te wachten tot het overging. Ze beschreef dat ze tot een paar maanden terug haar hoofdpijn kon bestrijden door iets te eten. De gewoonte om elke twee uur te eten was gebleven, maar de hoofdpijn reageerde daar niet meer op.

Ze dacht zelf dat ze daardoor 20 kg zwaarder was geworden. Met het zwaarder worden waren ook gewrichtsklachten ontstaan.

De huisarts had patiënte een jaar geleden verwezen naar de neuroloog wegens deze hoofdpijn. De afwijking in de hypofyse die op de MRI zichtbaar was, werd echter niet in verband gebracht met de hoofdpijn die patiënte had. Patiënte werd met de diagnose spanningshoofdpijn naar een mensendiecktherapeut verwezen.

Het viel de psychiater op dat het gezicht van patiënte gezwollen was en dat er geen rimpels aanwezig waren. Bij druk op de binnenkant van de polsen ontstonden tintelingen in haar hand, hetgeen wijst op een carpaletunnelsyndroom. Ook bleek er sprake te zijn van een hoge bloeddruk. Hiervoor had patiënte van de huisarts al medicatie gekregen.

Epidemiologie acromegalie

Acromegalie is een zeldzame ziekte die veroorzaakt wordt door een tumor in de voorkwab van de hypofyse die aanzet tot overmatige productie van groeihormoon (GH). Hierdoor worden alle organen en weefsels in het lichaam aangezet tot groei.

De incidentie van acromegalie wordt geschat op 3 à 4 per miljoen mensen per jaar. Dit betekent dat in Nederland jaarlijks 48 tot 64 nieuwe gevallen van acromegalie worden ontdekt. De in de literatuur beschreven prevalentie varieert van 36 tot 1034 per miljoen mensen (Schneider e.a. 2008; Siegel e.a. 2012). Genoemde cijfers komen uit niet-Nederlands onderzoek; er is echter geen reden om aan te nemen dat de incidentie- en prevalentiecijfers voor Nederland anders zijn. Dat betekent dat in Nederland op dit moment tussen 576 en 16.544 patiënten deze ziekte zouden hebben. Schneider e.a. (2008) laten in hun onderzoek binnen de eerstelijnszorg zien dat acromegalie ondergediagnosticeerd wordt. De aantallen liggen daarom vermoedelijk (veel) hoger. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 40 tot 50 jaar. Acromegalie komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Er wordt geen verhoogde prevalentie onder specifieke bevolkingsgroepen beschreven. Acromegalie is in 1% van de gevallen erfelijk.

Diagnostiek en vertraging

De diagnose wordt gesteld door het meten van GH-spiegels tijdens een orale glucosetolerantietest. Daarnaast wordt de spiegel van insulineachtige groeifactor type 1 (IGF-1) bepaald en wordt een MRI van de hypofyse gemaakt. Eerste keusbehandeling van acromegalie is een transsfenoïdale operatie. Hierbij wordt het hormonaal actieve adenoom al dan niet na voorbehandeling met medicatie geheel of gedeeltelijk verwijderd. Soms is totale resectie niet mogelijk doordat het adenoom te dicht in de buurt van een

AUTEURS

TANJA DE KORT, arts in opleiding tot psychiater, GGZ Oost Brabant.

DEBBY POSTULART, senior onderzoeker, GGZ Oost Brabant.

GUIDO WETZER, psychiater en opleider psychiatrie, GGZ Oost Brabant.

SEAN ROERINK, arts in opleiding tot internist, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem.

CORRESPONDENTIEADRES

Tanja de Kort, GGZ Oost Brabant, Wesselmanlaan 25-A, 5707 HA Helmond.

E-mail: t.kortde@ggzoostbrabant.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-3-2016.

bloedvat ligt of buiten de sella turcica groeit. Bij deze extrasellaire tumoren wordt chirurgisch verwijdering van zo veel mogelijk tumorweefsel (debulking) verricht als er bijvoorbeeld visus- of hoofdpijnklachten zijn. In andere gevallen vindt alleen medicamenteuze behandeling plaats. De medicatie is gericht op het remmen van de aanmaak danwel de biologische activiteit van GH. Lukt het niet om de ziekte onder controle te krijgen met operatie of medicatie, dan kan men kiezen voor radiotherapie.

De klachten van acromegalie kunnen bij patiënten erg verschillen. Acromegalie ontwikkelt zich langzaam en sluipend. De ziekte wordt veelal niet herkend doordat de symptomen aanvankelijk aspecifiek zijn (gewrichtsklachten, slaapapneu, somberheid, etc.). Dit leidt de aandacht af van het werkelijke probleem en heeft tot gevolg dat het gemiddeld 7 tot 10 jaar kan duren voordat de diagnose acromegalie wordt gesteld en adequate behandeling kan worden ingezet (Melmed 2006). Dit betekent dat de patiënt gedurende lange tijd te hoge GH-spiegels heeft. Hierdoor ontstaat doorgaans een scala aan onbegrepen klachten die leiden tot een verminderde kwaliteit van leven (Szcześniak e.a. 2015). Uit onderzoek van Biermasz e.a. (2005) blijkt dat deze negatieve impact op de levenskwaliteit in het bijzonder geldt voor gewrichtsklachten. Acromegalie gaat daarnaast gepaard met cognitieve, psychische en psychiatrische klachten. Het vermoeden bestaat dat in het werkveld van de geestelijke gezondheidszorg (ggz) er meer patiënten met (niet gediagnosticeerde) acromegalie zijn dan tot nu toe aangenomen wordt.

Met dit overzichtsartikel willen wij de herkenning van acromegalie bevorderen binnen de psychiatrische praktijk. Tijdige herkenning is belangrijk om behandeling te

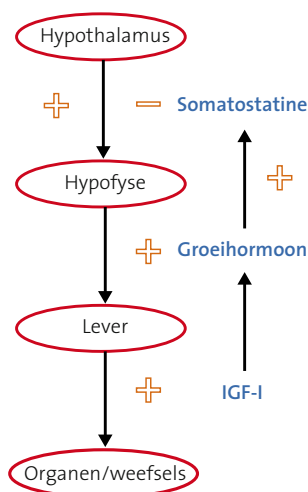
kunnen starten. Hierdoor kan veel onnodig leed voorkomen worden. Voor dit doel deden wij een literatuurzoekactie in PubMed met (combinaties van) de volgende zoektermen: 'acromegaly, insuline like growth factor, quality of life, cognitive impairment, mood disorders, depression, affective disorders, dysthymia, personality en physiology'.

Pathofysiologie

Bij acromegalie wordt door een adenoom in de hypofyse te veel groeihormoon (GH) geproduceerd. GH wordt in de voorkwab van de hypofyse geproduceerd. De productie van GH wordt vanuit de hypothalamus geregisseerd door groeihormoon-releasing hormoon (GHRH) en somatostatine. GHRH stimuleert de aanmaak van GH en somatostatine remt de aanmaak ervan (FIGUUR 1). GH wordt pulsatieel afgegeven en komt via de circulatie in de lever, waar het aanzet tot de aanmaak van insulineachtige groeifactor (IGF-I). IGF-I induceert celgroei en remt de apoptose (het proces waarbij de cel zichzelf doodt als deze te oud of beschadigd is) (Melmed 2006). Tevens zorgt IGF-I via een negatief feedbacksysteem dat de aanmaak van GH binnen de normale grenzen blijft. Daarnaast stimuleert IGF-I de lipolyse, eiwitsynthese en vochtretentie en remt het de werking van insuline.

Doordat GH en IGF-I door het gehele lichaam werkzaam zijn, is acromegalie een complexe systemische ziekte. Bij jonge patiënten bij wie de groeischijven nog niet gesloten zijn en die een verhoogde aanmaak van GH en IGF-I hebben, ontstaan versnelde groei en gigantisme (Melmed 2006).

FIGUUR 1 Schematische weergave van samenwerking somatostatine en groeihormoon-releasing hormoon (GHRh) ; IGF-I: insulineachtige groeifactor I



Uiterlijke veranderingen

De Franse neuroloog Pierre Marie (1853-1940) publiceerde in 1886 vermoedelijk als eerste een casusbeschrijving over een 37-jarige vrouw met de karakteristieke uiterlijke kenmerken die bij acromegalie horen. De handen en voeten van de vrouw waren groter geworden en ook haar gezicht was zo veranderd dat ze na een periode van afwezigheid thuis niet meer herkend werd (FIGUUR 2). 'De abnormale groei bij acromegalie is echter geen deformiteit', zo schreef Marie, 'het voorkomen van deze patiënten is eenvoudig die van een erg grote persoon' (Uit: Mammis e.a. 2010).

Inmiddels weten we dat verhoogde spiegels GH en IGF-I verantwoordelijk zijn voor het doorgroeien bij acromegalie. Zichtbaar zijn vooral de handen, voeten en gezicht (Wagenmakers e.a. 2015). Na de puberteit worden de pijpbeenderen normaal gesproken niet langer meer. Bij acromegalie groeien de botten in handen en voeten echter wel nog door. Dit geldt ook voor de neus en de botten in het aangezicht, met name de kaak en het voorhoofdsbot (Wagenmakers e.a. 2015). De groei is disproportioneel en kan asymmetrisch zijn, veelal zonder dat iemand vergroeit. Opmerkelijk is dat de meeste patiënten met acromegalie de veranderingen wel opmerken, maar er weinig aandacht aan schenken. Men is zich niet bewust van de mogelijkheid dat men ziek is en heeft op dat moment meer voor de hand liggende verklaringen. Het zijn vaak anderen die, bijvoorbeeld na een periode van geen contact, opmerken dat patiënten er anders uitzien (Brown 2011). Hoe langer het duurt voordat de behandeling ingezet wordt, hoe duidelijker de uiterlijke veranderingen.

Het stellen van de diagnose is echter lastig: aanvankelijk zijn de uiterlijke veranderingen klein en gaan langzaam. Somatische symptomen zijn vaak specifiek en verklaarbaar vanuit een ander ziektebeeld. De impact van het veranderde uiterlijk op de patiënt is groot. Roerink e.a. (2014) hebben de mate waarin patiënten met acromegalie zich bewust zijn van hun veranderde uiterlijk onderzocht. Zij stelden vast dat deze patiënten, in tegenstelling tot de algemene populatie waarbij zorgen over uiterlijk het grootst zijn rond het twintigste levensjaar, ook op latere leeftijd zich bewust blijven van hoe - in het bijzonder - hun gezicht eruit ziet.

De auteurs vonden geen verschil in beleving tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten met acromegalie (Roerink e.a. 2014), terwijl in de algemene populatie mannen minder met hun uiterlijk bezig zijn dan vrouwen (Harris & Carr 2001). Die laatste stellen verder dat succesvol psychologisch functioneren en welzijn samenhangen met de beleving van het uiterlijk. Pantanetti e.a. (2002) wijzen op het belang van aandacht voor de impact van de veranderingen aan het uiterlijk die gepaard gaan met de ziekte omdat de beleving van kwaliteit van leven samengaat met

FIGUUR 2 Uiterlijke kenmerken van acromegalie: foto links voordat symptomen ontstonden; foto midden en rechts tonen zich verder ontwikkelende onbehandelde acromegalie (Bron: <http://people.cs.umass.edu/~elm/>)



de cognities die verbonden zijn aan het uiterlijk van patiënten.

Cerebrale complicaties

GH en IGF-I spelen beide een rol in de ontwikkeling van het brein met name in de regulatie van neuronale celproliferatie, differentiatie en myelinisatie gedurende de ontwikkeling. Ondanks het empirische bewijs dat GH en IGF-I een heilzaam effect hebben op de cognitie, leidt een overschot tot blijvende veranderingen van hersenstructuur en -functie (Sievers e.a. 2009). Een overschot aan GH en IGF-I blijft verantwoordelijk voor een toename van volume in witte en grijze stof, in het bijzonder in de hippocampus (Sievers e.a. 2009, 2012). Deze groei van hersenvolume is het gevolg van een toegenomen myelineproductie en niet van een toegenomen neurogenese (Martin-Roderiquez e.a. 2013). Waarom juist de groei in de hippocampus is toegenomen, is niet bekend. Wel weet men dat er op die plaats en in de prefrontale cortex veel bindingsplaatsen zijn voor IGF-I (Tiemensma e.a. 2010). Leon-Carrion e.a. (2010) vonden een verminderde neurale activiteit in de prefrontale cortex en in de hippocampus. Tanriverdi e.a. (2009) ontdekten dat de elektrische signaaltransductie in verschillende delen van het brein vertraagd is bij patiënten met acromegalie. Op basis van deze informatie zou men tot de hypothese kunnen komen dat langdurige verhoging van GH- en IGF-I spiegels vooral sporen nalaat in de prefrontale cortex en in de hippocampus. Het is mogelijk dat de gevonden stoornissen in het executieve functioneren en het geheugen hiermee samenhangen.

Cognitieve complicaties

De bij acromegalie voorkomende cerebrale complicaties (TABEL 2) hangen dus samen met door hogere IGF-I- en GH-spiegels veroorzaakt verstoord cognitief functioneren. Daarbovenop kunnen, los van de invloed van verhoogde GH- en IGF-I-spiegels op het brein, comorbide stoornissen zoals diabetes mellitus, hypertensie, depressie en slaapapneu ook invloed op het cognitieve vermogen hebben. We hebben getracht een antwoord te zoeken op de vraag op welke gebieden het cognitief functioneren verstoord is en of dit reversibel is. Volgens Sievers e.a. (2012) liggen de cognitieve functiestoornissen bij patiënten met acromegalie vooral op het vlak van de snelheid van informatieverwerking, alertheid, het verbale geheugen en verdeelde aandacht. Leon-Carrion e.a. (2010) vonden vooral stoornissen op het gebied van werkgeheugen, langetermijngeheugen en leervermogen.

Brummelman e.a. (2012) geven een antwoord op de vraag of verstoord cognitieve functies door acromegalie omkeerbaar zijn. Zij vonden in hun onderzoek geen verschil tussen patiënten in remissie en patiënten met actieve ziekte die behandeld werden met medicatie. Patiënten in remissie zijn patiënten die na behandeling een IGF-I-spiegel binnen de normale waarden hebben en een lage GH-spiegel tijdens een orale glucosetolerantietest. Met andere woorden: mensen die hormonaal getalsmatig volledig zijn genezen. Zij veronderstellen dat normalisatie van alleen IGF-I voldoende zou kunnen zijn voor verbetering van cognitief functioneren.

Tiemensma e.a. (2010) sluiten zich aan bij deze veronderstelling. Zij onderzochten onder andere de cognitieve functie bij patiënten die langer dan één jaar in remissie waren. Daarbij vonden zij niet meer cognitieve stoornissen

bij deze groep ten opzichte van de gezonde controlegroep en een groep patiënten die behandeld werd voor een niet hormonaal actief macroadenoom (> 1 cm) van de hypofyse. Martin-Roderiquez e.a. (2013) concluderen dat patiënten in remissie niet volledig hersteld waren van neurocognitieve complicaties, maar dat langere biochemische remissie geassocieerd is met een betere neurocognitieve status.

Psychische en psychiatrische stoornissen

Richert e.a. (1983) stelden vast dat patiënten met acromegalie symptomen vertonen van moeheid en verlies van initiatief en dat dit na operatie verbetert. Als het GH niet genormaliseerd werd, hadden patiënten vaker last van depressies en angsten (TABEL 2). Ook Flitsch e.a. (2000) vonden een hoge prevalentie van vermoeidheid en verlies van energie. Sonino e.a. (2004) constateerden bij 146 patiënten met hypofyseaandoeningen, van wie 10 met acromegalie, een hoge prevalentie van angststoornissen en depressieve stoornissen.

Sablowski e.a. (1986) vonden in vergelijking met patiënten met andere hypofysetumoren bij patiënten met acromegalie minder angstklachten en depressie, maar een grote behoefte aan gezelligheid, zelfverzekerdheid en ijver. Pantanetti e.a. (2002) stelden vast dat patiënten met acromegalie vaak gedrag-, slaap- en eetstoornissen hebben. In 2007 stellen Sonino e.a. vast dat patiënten met hypofyse meer stressvolle levensomstandigheden en psychisch ongemak rapporteren.

De genoemde onderzoeken hebben betrekking op kleine groepen, niet meer dan 20 patiënten. Sievers e.a. (2009) includeerden een groep van 81 patiënten met acromegalie en vergeleken hen met 3281 controlepersonen met en 430 zonder chronische somatische ziekte. Doel van deze opzet was om vast te stellen of het chronisch ziek zijn op zichzelf van invloed is op het ontstaan van depressie en angstklachten bij acromegalie, of dat angst en depressie tot het symptoombeeld van acromegalie behoren. De belangrijkste bevinding uit deze studie was dat onder patiënten met acromegalie affectieve stoornissen - met name depressie en dysthymie - vaker voorkomen. Deze prevalentie was hoger dan in de groep met de chronische somatische aandoeningen. In vergelijking met de groep zonder ziekte waren de verschillen nog groter.

Opvallend is dat er in hun onderzoeksgroep geen angststoornissen gevonden werden bij patiënten met acromegalie. Verder suggereerden de auteurs dat in de meeste gevallen de psychiatrische stoornis al bestond voordat de diagnose acromegalie gesteld werd. Daaruit volgt dat het aanwezig zijn van verhoogde spiegels GH en IGF-I waarschijnlijk ten grondslag ligt aan het vaker voorkomen van affectieve stoornissen bij acromegalie.

Er is geen correlatie gevonden tussen de hoogte van de GH-spiegels en de ernst van de psychopathologische symptomen (Pantanetti e.a. 2002).

Persoonlijkheidsveranderingen

In 1951 schreef Manfred Bleuler dat acromegalie gepaard gaat met opvallende veranderingen in de persoonlijkheid, zich uitend als verlies van initiatief en spontaniteit naast een verandering in stemming. Zijn tijdgenoot Prick (1953) stelde vast dat patiënten met acromegalie een normale intelligentie hebben, maar door gebrek aan psychische spankracht niet meer efficiënt kunnen functioneren. 'En', zo stelde Prick vervolgens, 'aangezien intelligent-zijn de zijnswijze van de persoon is, moeten we concluderen dat door de desintellectualisering een persoonlijkheidsafbraak plaatsvindt'. In die tijd werd onderzoek gedaan door middel van het gesprek en psychiatrisch onderzoek. Tegenwoordig wordt er veelal gebruikgemaakt van gestandaardiseerde vragenlijsten en testen.

De laatste jaren is een aantal onderzoeken gedaan waarbij gekeken werd naar de persoonlijkheid van patiënten met acromegalie (TABEL 2). Echter, de gebruikte instrumenten en uitkomstmaten verschillen per studie, zodat de resultaten van de diverse studies moeilijk te vergelijken zijn. Richert e.a. (1983) karakteriseerden patiënten met acromegalie als bedrijvig, gewetensvol en dwangmatig. Sievers e.a. (2009) vonden bij patiënten met acromegalie een uitgesproken patroon van toegenomen angstgerelateerde neurotische persoonlijkheidskenmerken vergeleken met de algemene populatie. Patiënten toonden een verminderde mate van prikkelzoekend gedrag en impulsiviteit ten opzichte van de controlegroep. Tiemensma e.a. (2010) vonden bij patiënten die langdurig in remissie waren een hoge prevalentie van maladaptieve persoonlijkheidstrekken.

Somatische complicaties

Acromegalie is verantwoordelijk voor uiteenlopende somatische complicaties (TABEL 1) Om de lezer van dienst te zijn, noemen we enkel de somatische complicaties die we als hulpverleners in de ggz bij onze patiënten vaker tegenkomen. Ten gevolge van de groei van de structuren in en rond de luchtwegen ontstaat bij 80% van de patiënten een slaapapneusyndroom. Deze slaapapneus verdwijnen over het algemeen na normaliseren van de GH-spiegels (Colao e.a. 2004). Carpaletunnelsyndroom is tevens een veelvoorkomende klacht bij acromegalie, met een prevalentie van 20 tot 64%. Ook hier nemen de klachten af als de spiegels normaliseren (Colao e.a. 2004).

Wassenaar e.a. (2010) vonden bij 90% van de onderzochte patiënten met acromegalie gewrichtsklachten. Na norma-

lisatie van de hormoonspiegels treedt in veel gevallen verbetering op in de functionaliteit, maar de schade die aan de gewrichten is ontstaan, is niet volledig omkeerbaar. Hierdoor houden patiënten ondanks langdurige remissie of controle van de ziekte gewrichtsklachten (Biermasz e.a. 2005).

Dit geldt ook voor de veelvoorkomende comorbide hypertensie (Biermasz e.a. 2005). Sommige patiënten met acromegalie krijgen, door groei van interstitieel weefsel in de longen, last van kortademigheid. Door de invloed van IGF-1 op het hart kunnen er ritmestoornissen ontstaan. Het gewicht neemt toe door groei van het bindweefsel en het vasthouden van vocht. Door de invloed van IGF-1 op insulinegevoeligheid kan er diabetes mellitus ontstaan.

Dit alles zorgt ervoor dat de algemene conditie van patiën-

ten met acromegalie achteruitgaat en dat deze patiënten de hele dag door moe zijn en een gebrek aan energie ervaren.

Psychiater en vroegdiagnostiek

Acromegalie is een zeldzame aandoening, maar de incidentiecijfers zijn vermoedelijk hoger dan tot nu toe werd gedacht. De kans dat de psychiater te maken krijgt met deze ziekte hangt af van de grootte en het type van de praktijk. Het is niet bekend hoeveel patiënten met acromegalie bij de psychiater op het spreekuur komen. We weten wel dat de ziekte ondergediagnosticeerd wordt (Schneider e.a. 2008) en dat de affectieve stoornissen die gepaard gaan met acromegalie eerder gediagnosticeerd worden dan de acromegalie zelf (Sievers e.a. 2009). De psychiater komt

TABEL 1 Mogelijke somatische complicaties bij acromegalie; niet alle complicaties treden bij iedere patiënt op, waardoor het ziektebeeld heel divers tot uiting kan komen

Lokale tumoreffecten

Hypofysevergroting
Gezichtsvelddefecten
Hersenzenuwuitval
Hoofdpijn

Musculoskeletale systeem

Vergroting handen en voeten (ook verdikking weke delen)
Gigantisme
Prognathie
Niet sluiten van kaak
Artralgie en artritis
Carpaletunnelsyndroom
Acroparesthesieën
Proximale myopathie
Hypertrofie van frontale beenderen

Huid

Hyperhidrosis
Vette huid
Huidtags

Gastro-intestinale systeem

Colonpoliepen

Cardiovasculair systeem

Linkerventrikelhypertrofie
Asymmetrische septumhypertrofie
Cardiomyopathie
Hypertensie
Congestief hartfalen

Pulmonaal systeem

Slaapstoornissen
Slaapapneu (centraal en obstructief)
Narcolepsie

Visceromegalie

Tong
Schildklier
Speekselklieren
Lever
Milt
Nieren
Prostaat

Endocriene systemen

Menstruatiestoornissen
Galactorroe
Libidoverlies
Impotentie
Multipele endocriene neoplasie(MEN)-syndroom type I
Hyperparathyreoïdie
Pancreastumoren (eilandcellen)
Verlaagde glucosetolerantie
Insulineresistentie en hyperinsulinemie
Diabetes mellitus
Hypertriglyceridemie
Hypercalciurie
Verhoogde spiegel 25-OH-vitamine D₃
Lage reninespiegels
Verhoogde aldosteronspiegels
Lage spiegel thyroxinebindend globuline
Struma

TABEL 2 De in de literatuur beschreven klachten, kenmerken en veranderingen op het gebied van cognitie, persoonlijkheid en psychisch functioneren bij patiënten met acromegalie

Cognitieve klachten op het gebied van:	Persoonlijkheid(sveranderingen)	Psychische en psychiatrische stoornissen
Leervermogen	Verlies van initiatief	Depressieve stoornis
Alertheid	Verlies van spontaniteit	Gedragstoornissen
Verbale geheugen	Gewetensvol	Slaapstoornissen
Verdeelde aandacht	Dwangmatig	Eetstoornissen
Werkgeheugen	Toegenomen angstgerelateerde	Dysthymie
Verminderde snelheid van informatieverwerking	neurotische persoonlijkheidskenmerken	Verlies van initiatief
Verminderd vermogen herinneringen terug te halen	Minder prikkelzoekend gedrag	Moeheid
	Minder impulsiviteit	Psychisch ongemak
	Maladaptieve persoonlijkheidstrekken	Angsten

daardoor vermoedelijk vaker (onbewust) in aanraking met acromegalie dan vermoed wordt. Kennis van de ziekte is vooral van belang voor de herkenning van patiënten die anders onbehandeld blijven. De vele en vaak vage klachten waarmee een patiënt zich kan aanmelden, maken dat de diagnostische vertraging groot is.

De casus aan het begin van het artikel illustreert hoe een patiënt met niet-gediagnosticeerde acromegalie zich in de psychiatrische praktijk kan aanmelden. Echter, de klinische kenmerken zijn heel divers (TABEL 1 en 2). Het zijn de specifieke, fysieke klachten in combinatie met de psychiatrische problematiek die de psychiater op het spoor van acromegalie zouden moeten zetten, in het bijzonder bij vergroving van gezicht en groei van handen en/of voeten.

VERVOLG GEVALSBESCHRIJVING

In de casus waarmee we dit artikel begonnen, herkende de psychiater de symptomen van patiënte A als passend bij acromegalie. Hij vroeg haar thuis foto's van zichzelf te verzamelen van de afgelopen jaren en deze bij de volgende afspraak mee te brengen. De week erna zag de psychiater op de foto's dat het gezicht van patiënte in de loop van de jaren langzaam grover was geworden; de kaak was hoekiger en er was boven de neus een diepe groef op het voorhoofd ontstaan. Bij navraag bleek patiënte regelmatig op haar tong te bijten en zij vertelde dat deze onnatuurlijk groot aanvoelde. Ook bleek patiënte een grotere schoenmaat te hebben dan voorheen.

De gewrichtsklachten die patiënte had, waren niet, zoals zij dacht, een gevolg van de gewichtstoename, maar, net als de gewichtstoename, een op zichzelf staand symptoom van de ziekte. De psychiater startte de diagnostiek door het IGF-1 te laten bepalen. Deze waarde bleek bij patiënte verhoogd en op basis hiervan verwees de psychiater haar naar de internist-endocrinoloog.

CONCLUSIE

In dit artikel hebben we een overzicht gegeven van de persoonlijkheidsveranderingen, psychiatrische stoornissen, cognitieve stoornissen en een aantal somatische klachten die kunnen optreden bij acromegalie, met als doel de diagnostiek van dit zeldzame ziektebeeld binnen de psychiatrische praktijk te bevorderen. Hiermee kan de psychiater een belangrijke rol spelen in het voorkomen van een groot diagnostisch delay. Psychofarmaca zoals antidepressiva en/of slaapmedicatie kunnen - tijdelijk - ondersteuning bieden, maar uiteindelijk is behandeling van het endocrinologisch ziektebeeld noodzakelijk om de patiënt te genezen.

LITERATUUR

- Bleuler M. The psychopathology of acromegaly. *J Nerv Ment Dis* 1951; 113: 497-511.
- Brown W. Alone in my universe. Struggling with an orphan disease in an unsympathetic World. Bloomington: iUniverse; 2011.
- Brummelman P, Koerts J, Dullaart RPF, van den Berg G, Tucha O, van Beek AP, e.a. Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. *Eur J clin invest* 2012; 42: 1317-24.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
- Flitsch J, Spitzner S, Lüdecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 480-5.
- Gondim A, Cavalcante de Aleida JP, Alverne Freitas de Albuquerque L. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain* 2009; 10: 15-20.
- Harris DL, Carr AT. Prevalence of concern about physical appearance in the general population. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 223-6.
- Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P300 – an integrated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1480-8.
- Jungheim K, Badenhoop K, Ottmann OG, Usadel KH. Kleine-Levin and Munchausen syndromes in a patient with recurrent acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 140-2.
- Leon-Carrion J, Martin-Roderiquez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Leal-Cerro A. Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naïve acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4367-79.
- Mammis A, Anderson Eloy J, Liu JK. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities: historical vignette. *Neurosurg Focus* 2010; 4: e1.
- Martin-Roderiquez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, Benito-Lopez P, Galvez MA, Leal-Cerro A, e.a. Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naïve acromegaly. *PLoS One* 2013; 8: 4.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 14: 2558-73.
- Miller R, Learned-Millert E, Trainer P, Paisley A, Blanz V. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 226-31.
- Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary* 2002; 5: 17-9.
- Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR. Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med* 2012; 70: 255-60.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU, e.a. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006; acromegaly remains under recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 203-8.
- Richert S, Strauss A, Lierheimer A, Eversmann T, Fahlbusch R. Psychopathology, mental functions and personality in patients with acromegaly. *Acta Endocrinol Suppl* 1983; 253: 33.
- Roerink SHPP, Wagenmakers MAEM, Wessels JF, Sterenborg RBTM, Smit JW, Netea-Maier RT. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriford appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary* 2014; 18: 366-75.
- Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, Herrmann HD. Aspects of personality in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1986; 83: 8-11.
- Schneider H, Sievers C, Saller B, Wittchen H, Stalla G. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-I levels. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 432-5.
- Siegel S, Streetz-van der Werf C, Schott J, Nolte K, Karges W, Kreitschmann-Andermahr I. Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary* 2013; 16: 507-14.
- Sievers C, Sämann PG, Dose T, Dimopoulou C, Stalla GK. Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study. *Pituitary* 2009; 12: 177-85.
- Sievers C, Ising M, Pfister H, Dimopoulou C, Schneider HJ, Roemmler J. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 367-73.
- Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, Lieb R, Steffin B, Stalla GK, e.a. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 691-701.
- Sievers C, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Zihl J, e.a. Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary* 2012; 15: 350-7.
- Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Ottolini F, Paoletta A, Fava GA. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 78-83.
- Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med* 2005; 24: 167-72.
- Sonino N, Ruini C, Navarrini C, Ottolini F, Sirri L, Fava GA. Psychosocial impairment in patients treated for pituitary disease: a controlled study. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 719-26.

- Tanriverdi F, Yapislar H, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. Evaluation of cognitive performance by using P300 auditory event related potentials (ERPs) in patients with growth hormone (GH) deficiency and acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 24-30.
- Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Biermasz NR. Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J clin endocrinol metab* 2011; 96: 3550-8.
- Tiemensma J, Biermasz NR, Mast van der RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Romijn JA e.a. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 12: 392-402.
- Wagenmakers MAEM, Roerink SHPP, Maal TJJ, Pelleboer RH, Xi T. Three-dimensional facial analysis in acromegaly: a novel tool to quantify craniofacial characteristics after long-term remission. *Pituitary* 2015; 18: 126-34.
- Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 226-33.

SUMMARY

Acromegaly: recognition of a rare disease in psychiatric practice

A.J. DE KORT, D. POSTULART, G.A.A.M. WETZER, S.H.P.P. ROERINK

BACKGROUND Acromegaly is a rare disease which is caused by a tumour in the anterior lobe of the pituitary gland. The tumour stimulates excessive production of the growth hormone. As a result, all the organs and tissues in the body are induced to grow. This growth is responsible for a wide range of symptoms, some of which can be neuro-psychiatric.

AIM To promote the early detection of acromegaly so that treatment can be started as soon as possible and further damage can be prevented.

METHOD We searched PubMed for articles relating to quality of life and cognitive, psychological and psychiatric symptoms and personality changes associated with acromegaly.

RESULTS We describe the pathophysiology and epidemiology of acromegaly. Then we present the characteristic, external changes, neuro-cognitive complications, psychiatric disorders, personality changes and relevant comorbid somatic symptoms. Acromegaly is a disease in which patients, long before being diagnosed, present with cognitive and affective disorders. Before patients are diagnosed, they have often visited several consultants in connection with their nonspecific symptoms.

CONCLUSION We believe that in everyday practice patients with acromegaly are frequently misdiagnosed. If patients present with extensive somatic co-morbidity and treatment-resistant depression and particularly if these symptoms are combined with the typical external features of acromegaly, then acromegaly can be suspected and further investigation should proceed without delay.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)11, 794-802

KEY WORDS acromegaly, cognition, mood