



Zwelling van de lippen als eerste uiting van acromegalie

A. Vissink¹
F.K.L. Spijkervet¹
H. Bootsma²
G. van den Berg³

Een 65-jarige vrouw werd naar de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie van een academisch ziekenhuis verwezen in verband met een onbegrepen zwelling van haar lippen en de glandulae submandibulares. Zij maakte zich vooral zorgen over haar veranderde uiterlijk en klaagde over algehele vermoeidheid. Het beeld was het laatste halfjaar stabiel, in het bijzonder had zij geen groei van voeten en hoofd bemerkt. Er kon geen verklaring voor haar klachten worden gevonden. Om een eventuele algemene afwijking vast te stellen werd patiënte doorverwezen naar de afdeling Interne Geneeskunde. Alhoewel ook hier het klinische beeld van de patiënt niet specifiek werd bevonden, vermoedde de internist-reumatoloog toch een endocriene stoornis. Nader onderzoek leidde tot de diagnose acromegalie.

VISSINK A, SPIJKERVET FKL, BOOTSMA H, BERG VAN DEN G. Zwelling van de lippen als eerste uiting van acromegalie. Ned Tijdschr Tandheelkd 2004; 111: 17-19.

Gegeven

Een 65-jarige vrouw werd voor nadere diagnostiek naar de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie van een academisch ziekenhuis verwezen in verband met een onbegrepen zwelling van de lippen en de glandulae submandibulares (afb. 1). De patiënte maakte zich vooral zorgen over haar veranderde uiterlijk en algehele vermoeidheid. De klachten bestonden sinds ruim een jaar. Het laatste half jaar was het beeld stabiel, alleen was de slaapbehoefte wel sterk toegenomen. Door het veranderde uiterlijk was zij gedeprimeerd geraakt.

Door de verwijzer was op basis van de symptomen mondbranden, idiopathische submucosale fibrose en hyperplasie van speekselklierweefsels reeds laboratoriumonderzoek verricht. Dit onderzoek leverde geen aanwijzingen op voor avitaminose, schimmelinfectie, sialoadenose of syndroom van Melkersson-Rosenthal als mogelijk onderliggend lijden.

Onderzoek en diagnose

Een uitvoerige anamnese werd afgenomen. Patiënte meldde vooral hinder te ondervinden van haar steeds

prominenter wordende lippen, waarbij zij had opgemerkt dat de rechterzijde van de onderlip enigszins forser aanvoelde dan de linkerzijde (afb. 1b). Ook de tong voelde, vooral 's ochtends bij het ontwaken, forser aan. Tevens zouden de neusvleugels dikker geworden zijn. Feitelijk deed het gehele gelaat forser aan (afb. 1a). Zij zei ook hinder te ondervinden van een overmatige speekselproductie. Voorts bleek zij niet zozeer een branderig gevoel in de tong en de lippen te hebben, maar meer een ruw gevoel in vooral de lippen bij het ontwaken.

De slaapbehoefte van de patiënte was sterk toegenomen. Zij sliep minstens tien uur per dag, ook overdag sliep zij gemakkelijk. Verder had zij een grote eetlust, hoewel haar gewicht stabiel bleef. Zij transpireerde veel meer dan voorheen. De vochtinname bedroeg anderhalf tot twee liter per dag. Er waren geen mictieklachten. Wel had zij meer last gekregen van moederlekken en kleine wratjes. Bij navraag meldde zij dat de omtrek van het hoofd niet groter was geworden, noch dat de voeten in maat waren toegenomen. Mogelijk waren haar handen wel wat groter geworden. Zij had haar ring van de ringvinger naar de pink moeten verplaatsen.

Bij extraoraal onderzoek vielen vooral de promi-

Samenvatting

Trefwoorden:

- Oral medicine
- Mondziekten en kaakchirurgie
- Endocriene stoornis

Uit de afdelingen ¹Mondziekten, Kaakchirurgie en ²Bijzondere Tandheelkunde, ³Reumatologie en ⁴Endocrinologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Datum van acceptatie: 5 augustus 2003.

Adres:
Prof. dr. A. Vissink
AZ Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
a.vissink@kchir.azg.nl

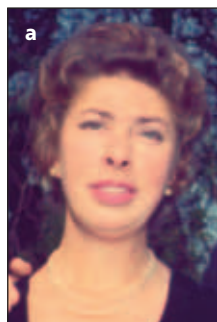


Afb. 1. a. Vrouw van 65 jaar (2002) met een vergroving van het gelaat, forse neus en prominente lippen, op basis van acromegalie. In rust staat de mond licht open.
b. Detailopname van de lippen. De rechterzijde van de onderlip is meer gezwollen dan de linkerzijde. De binnenzijde van de onderlip heeft een enigszins hobbelig oppervlak.



c. Profielopname van de lippen. Prominente zwelling van vooral de onderlip. De lipsluiting in rust is incompetent.

Afb. 2. Veranderingen in het gelaat als een functie van de tijd. In de loop van de tijd is een duidelijke vergroving van het gelaat opgetreden.



a. 1976.



b. 1988.



c. 1990.



d. 1994.



e. 1998.

nente, gezwollen lippen op. De onderlip had een iets hobbelig aspect (afb. 1b). In rust was sprake van een insufficiënte lipsluiting, een mogelijke verklaring voor haar klacht van overmatige speekselproductie (afb. 1a en c). Aanwijzingen voor kwijlen waren er niet. Voorts was er sprake van enige vergroving van het gelaat, waarbij naast de lippen ook de neus relatief prominent was. Bij palpatie werden vergrote, vast elastisch aanvoelende glandulae submandibulares gevoeld. Er was een normale, heldere speekselafvoer op te wekken. De huid voelde klam aan.

Bij intraoraal onderzoek werd een normaal vochtig aspect van de orale mucosa gezien. De tong was niet duidelijk vergroot, noch waren diastemen ontstaan tussen de gebitselementen. Er deed zich geen verzameling van speeksel voor in de mondbodem. Onder de tong werd in de regio van de linker glandula sublingualis een kleine vast elastische zwelling gevoeld.

Aanvullend werd onderzoek naar de speekselfunctie en beeldvormend onderzoek van de speekselklieren verricht. In rust werd een normale secretie gezien uit alle grote speekselklieren; na stimulatie met citroenzuur was sprake van een normale afvoer van de glandulae parotidae (ca. 0,2 ml/min/klier) met een verhoogde secretie van de glandulae submandibulares (ca. 1,8 ml/min/klier). Dit kan een verklaring vormen voor het door patiënte gemelde gevoel van een overmatige speekselproductie. 'Magnetic resonance imaging' (MRI) toonde forse glandulae submandibulares en parotidae met een homogene structuur. Focale pathologie werd niet gevonden.

Aangezien met alle onderzoeken geen verklaring voor haar klachtenpatroon werd gevonden, werd patiënte verwezen naar de polikliniek Systeemziekten van de afdeling Interne Geneeskunde voor nadere diagnostiek. Alhoewel ook hier het beeld klinisch niet specifiek werd bevonden, vermoedde een internist-reumatoloog toch een endocriene stoornis als onderliggend lijden, vooral gezien de discrepantie tussen het postuur van patiënte en haar relatief grove gelaatstrekken. In het bijzonder bestond een vermoeden op acromegalie. Nadere diagnostiek werd ingezet bestaande uit serologisch onderzoek. De diagnose acromegalie kon worden bevestigd door een bepaling van de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Voor de leeftijd van patiënte werd een te hoge waarde gevonden. Zij werd daarop voor aanvullende diagnostiek verwezen naar een internist-endocrinoloog in haar eigen regio. Zij was opgelucht dat eindelijk de onderliggende oorzaak was gevonden en een therapie kon worden ingesteld.

Discussie

Acromegalie ontstaat vrijwel altijd als gevolg van een adenoom van de groeihormoonproducerende cellen in de hypofysevoorwub. Als gevolg van dit adenoom treedt een hyperfunctie van de hypofyse op met een overproductie van groeihormoon. Dit leidt tot bovenmatige groei van zowel de harde als zachte weefsels. Acromegalie ontstaat gewoonlijk pas op middelbare leeftijd, maar kan ook op jongere leeftijd voorkomen. Als acromegalie zich manifesteert voordat de epifysair-schijven zijn gesloten, treedt reuzengroei op (gigantisme). De prevalentie van acromegalie, dat wil zeggen het aantal patiënten op een bepaalde peildatum, bedraagt ongeveer 4 per 100.000 inwoners. De incidentie, het aantal nieuwe patiënten met de ziekte, bedraagt ongeveer 0,3 per 100.000 inwoners per jaar (Stegenga *et al*, 2000; Braunwald *et al*, 2001).

Karakteristieke veranderingen die bij acromegalie optreden, zijn een toename van de omvang van de handen, de voeten en het hoofd, het ontwikkelen van prognathie, vergroting van de tong met daardoor afdrucken van de gebitselementen in de tongranden, het ont-

Tabel 1. Klinische manifestaties van acromegalie (naar Nabarro, 1987; Braunwald *et al*, 2001).

Locatie	Symptoom	Klinisch beeld
Algemeen	Vermoeidheid Transpireren Intolerantie voor warmte Gewichtstoename	
Huid en onderhuid-bindweefsel	Grotere handen en voeten Vergroving van gelaatstrekken Vette huid Hypertrichosis	Vochtige, warme, vlezige handdruk Huidaanhangsels Acanthosis migrans Vergroot hielkussen
Hoofd	Hoofdpijn Congestie sinussen	Zwelling glandula parotidea Frontal bossing
Ogen	Verminderd gezichtsvermogen	Gezichtsvelddefecten
Oren		Moeilijk toegankelijke gehoorgang
Mond	Vergrote tong Malocclusie	Fissuren in tong Afdrukken van gebitselementen in de tong Diastemen Prognathie
Larynx	Veranderde stem	
Hals		Zwelling schildklier Obstructief slaapapneusyndroom
Cardiovasculaire systeem	Congestief hartfalen	Hypertensie Cardiomegalie Hypertrofie linker ventrikel
Urogenitaal systeem	Verminderd libido Impotentie Oligomenorrhoea Onvruchtbaarheid Nierstenen	
Zenuwstelsel	Paresthesieën Slaperigheid	Carpale-tunnelsyndroom
Spieren	Spierzwakte	Proximale myopathie
Skelet	Gewrichtspijn (schouders, rug, knieën)	Osteoartritis

staan van diastemen tussen de gebitselementen, vergroving van het gelaat en neuromusculaire afwijkingen als hoofdpijn, paresthesieën, spierzwakte en gewrichtspijn (tab. 1). Toename van de omvang van de distale lichaamsdelen merken de patiënten meestal zelf op doordat bijvoorbeeld ringen niet meer passen, een grotere maat handschoenen, een grotere schoenmaat en/of een grotere maat hoed of pet nodig zijn. Deze patiënt vertoonde feitelijk vooral een vergroving van het gelaat en mogelijk een toename van de grootte van de handen. Een ring was immers van de ringvinger naar de pink verplaatst. Van de overige in tabel 1 genoemde kenmerken bleken bij haar tevens aanwezig algehele vermoeidheid, toegenomen slaapbehoefte en transpiratie en het ontstaan van moedervlekken en wratjes. Patiënte had dus slechts een gering aantal karakteristieke kenmerken en haar hoofdklachten waren zwelling van de lippen en vermoeidheid. Daardoor werd aanvankelijk differentieel diagnostisch aan andere afwijkingen gedacht, zoals sialoadenose en een cheilitis granulomatosa als onderdeel van het syndroom van Melkersson-Rosenthal. Bovendien is een asymmetrische zwelling van de lippen geen specifiek teken van acromegalie. Als een dergelijke zwelling zich in het kader van acromegalie voordoet, is deze meestal symmetrisch.

Het is een bekend gegeven dat patiënten lijdend aan acromegalie soms een groot aantal artsen consulteren alvorens de diagnose wordt gesteld. Op deze wijze is het ziektebeeld vaak al tien tot vijftien jaar manifest ten tijde van de diagnose. Door het geleidelijk ontstaan van de afwijking zien immers niet alleen familieleden, maar ook de huisarts de symptomen aanvankelijk over het hoofd. Vooral bij jongere patiënten begint deze periode nu te verkorten naar vijf tot tien jaar. Dit maakt de klinische diagnosestelling uiteraard lastiger, omdat de klinische verschijnselen dan minder zijn uitgekristalliseerd. Bij het vermoeden op acromegalie is het altijd zinvol de patiënt te vragen oude foto's mee te nemen. Vaak kan men terugbladerend in een fotoalbum het beeld geleidelijk zien ontstaan (afb. 2 en 1a).

De diagnose wordt gesteld op basis van een voor de leeftijd verhoogd IGF-1 en onvoldoende groeihormoon-suppressie na een glucosebelasting (glucosetolerantie-test). IGF-1 is een intermediaire groeifactor die voornamelijk door de lever wordt geproduceerd onder invloed van groeihormoon. IGF-1 vormt daarbij een

goede maat voor de groeihormoonproductie per etmaal (Duncan en Wass, 1999).

De therapie bij acromegalie is gericht op het normaliseren van de groeihormoon- en IGF-1-spiegels, op verkleining of stabilisatie van de tumor en op het zoveel mogelijk handhaven van een normale functie van de hypofyse. De therapie kan bestaan uit chirurgie, farmacotherapie of externe radiotherapie (Giustina *et al*, 2000; Melmed *et al*, 2002). De primaire behandeling van acromegalie is nog altijd de transsfenoïdale chirurgie. Daarnaast neemt de medicamenteuze therapie met vooral somatostatine-analoga (octreotide, lanreotide) een steeds belangrijker plaats in. De plaats van de nieuwe groeihormoonreceptorantagonist pegvisomant is op dit moment nog onduidelijk. Externe radiotherapie van de regio van de sella turcica is als tweede- of derdelijksbehandeling te beschouwen. Het duurt veelal enkele jaren voordat het gunstige effect hiervan zichtbaar wordt. Een mogelijke toename in hypofysaire uitval (hypopituitarisme) is een belangrijk schadelijk neveneffect.

Acromegalie is een afwijking met vooral ook in het orofaciale gebied een aantal kenmerkende afwijkingen, zoals een vergroting van de tong, het ontstaan van diastemen tussen de gebitselementen, het ontwikkelen van prognathie en een vergroving van de gelaatskenmerken. Hierdoor is de tandarts een van de eerste zorgverleners die dit ziektebeeld zou kunnen signaleren. Tabel 1 geeft een handvat voor het stellen van een aantal specifieke aanvullende vragen om zo de diagnose vroegtijdig te kunnen stellen en om daardoor irreversible orgaanschade zoveel mogelijk te voorkomen.

Literatuur

- BRAUNWALD E, FAUCI AS, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL, JAMESON JL (EDS). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Inc., 2001.
- DUNCAN E, WASS JAH. Investigation protocol: Acromegaly and its investigation. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 285-293.
- GIUSTINA A, BARKAN A, CASANUEVA FF, ET AL. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
- MELMED S, CASANUEVA FF, CAVAGNINI F, ET AL. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-4058.
- NABARRO JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512.
- STEGENGA B, VISSINK A, BONT LGM DE (RED). Mondziekten en Kaakchirurgie. Assen: Van Gorcum, 2000.

Swelling of lips as a first sign of acromegaly

A 65-year-old female patient with swelling of lips and submandibular glands was referred to the department of Oral and Maxillofacial Surgery of an academic hospital. The patient was worried about her changed appearance and her general fatigue. This condition had not changed during the last six months, although she slept more. Despite extensive investigations her complaints could not be diagnosed as of oral or maxillofacial origin. She thereupon was referred to the department of Internal Medicine to screen for an endocrine aetiology. Laboratory tests were positive for acromegaly.

Summary

Key words:

- Oral medicine
- Maxillofacial and oral surgery
- Endocrine disorder