

# Endocriene paraneoplastische syndromen

## Endocrine paraneoplastic syndromes

**Auteurs** C.J.M. Lips, E.G.W.M. Lentjes en J.W.M. Höppener

**Trefwoorden** ectopische hormoonproductie, oncogene osteomalacie, paraneoplastisch syndroom

**Key words** ectopic hormone production, oncogenic osteomalacia, paraneoplastic syndrome

### Samenvatting

Geavanceerde molecuair-biologische technieken laten zien dat ectopische productie van peptidehormonen door tumoren vaak voorkomt. De klassieke criteria waaraan moet worden voldaan om een endocrien paraneoplastisch syndroom vast te stellen, zijn de aanwezigheid van een endocrien ziektebeeld bij een patiënt met een tumor, verdwijning van de verschijnselen na verwijdering van de tumor en het aantonen van het hormoon en het coderende mRNA in de tumorcellen. Tumoren kunnen endocriene syndromen nabootsen door de productie en afgifte van een gerelateerd peptide ('insuline-like growth factor II' wat hypoglykemie veroorzaakt, 'parathyroid hormone-related protein' wat hypercalciëmie veroorzaakt). De klinische syndromen komen meestal voor in de vergevorderde stadia van maligniteiten. Door de ongereguleerde productie en de soms afwijkende moleculaire vorm, is het periodiek meten van spiegels van ectopische hormonen niet betrouwbaar om de toename van tumorgroei te vervolgen. In de tumorcellen kan, door het ontbreken van adequate receptoren, de synthese en afgifte van hormonen niet goed worden gestimuleerd of geremd. Onderscheid tussen eutopische en ectopische productie van hormonen door tumoren kan dan ook door stimulatie- en remmingstests worden verkregen.

*(Ned Tijdschr Oncol 2006;3:253-61)*

### Summary

Through the use of new molecular and biological techniques, it has become clear that the synthesis of peptide hormones by tumours originating from cells normally not producing these hormones is a quite common event. The classical criteria to confirm that a tumour is the source of hormone excess are existence of an endocrinopathy in a patient with a tumour, remission after resection of the tumour, and documentation of the hormone and its messenger RNA in the tumour. Tumours may mimic syndromes of hormone excess by producing a related peptide (e.g., parathyroid hormone-related peptide causing hypercalcemia, insulin-like growth factor II causing hypoglycemia). Clinical syndromes of ectopic hormone production are usually associated with advanced malignancies. Ectopic hormones are not useful as tumour markers for follow-up studies. In tumour cells the production and release of these hormones can rarely be stimulated or suppressed by physiological mechanisms. Differences between eutopic and ectopic production may thus be found by stimulation and/or suppression tests.

### Inleiding

Naast de hematologische, neurologische en dermatologische paraneoplastische syndromen, zijn ook

endocriene paraneoplastische syndromen bekend. Hierbij staan de endocriene verschijnselen op de voorgrond. De grenzen zijn niet scherp, omdat ener-

zijds hematologische tumoren (bijvoorbeeld maligne lymfomen) ook endocriene beelden (hypercalciëmie) kunnen geven. Anderzijds kunnen hormonen tevens hematologische, neurologische en dermatologische afwijkingen (necrolytisch migratoir exantheem bij glucagonoom) veroorzaken.<sup>1</sup>

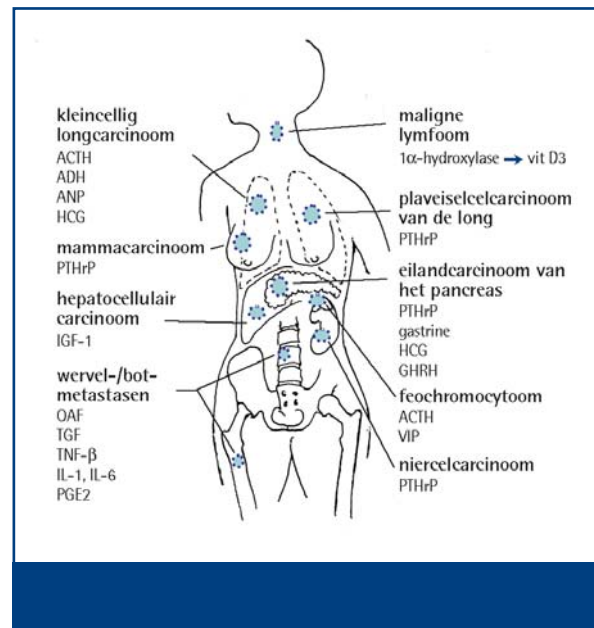
De endocriene paraneoplastische ziektebeelden worden gedefinieerd als klinisch manifeste syndromen, veroorzaakt door hormonen die worden geproduceerd door tumoren welke zijn ontstaan uit cellen die deze hormonen normaal niet, of niet in hoeveelheden van betekenis, uitscheiden. Er vindt dus ectopische productie van hormonen plaats.<sup>2</sup>

In 1928 beschreef W.H. Brown, al 4 jaar voordat Harvey Cushing over het naar hem genoemde ziektebeeld publiceerde, een patiënte met diabetes mellitus en overbeharig. Een bronchuscarcinoom bleek de oorzaak te zijn.<sup>3</sup> Het begrip van ongepaste ('inappropriate') productie van hormonen door tumoren werd al in 1941 door Fuller Albright bij een patiënt met een niercelcarcinoom gepostuleerd.<sup>4</sup> Een recent voorbeeld is het werk van Roger Guillemin die in 1982 de pancreastumor van een patiënt met acromegalie onderzocht en hierbij de identiteit van het 'growth hormone releasing hormone' (GHRH) kon vaststellen. Hij toonde hiermee tevens de ectopische productie van dit hormoon aan bij een patiënt met het multipole endocriene neoplasie type 1 (MEN 1)-syndroom.<sup>5</sup>

Om het bewijs van ectopische hormoonproductie te kunnen leveren, moest toen aan verschillende voorwaarden zijn voldaan: een tumor moest samengaan met een endocrien ziektebeeld, er moest remissie van het syndroom zijn na resectie van de tumor, er moest een arterioveneuze gradiënt van het hormoon over de tumor te meten zijn en het eiwithormoon moest immunochemisch kunnen worden aangetoond.<sup>6</sup>

Sinds de intrede van de moleculaire biologie is meer inzicht verkregen in de aard van de ectopische endocriene ziektebeelden en zijn de criteria bijgesteld. Het mRNA dat voor het hormoon codeert, alsmede het betreffende precursor-eiwit en/of fragmenten hiervan, moeten kunnen worden aangetoond.<sup>7</sup> Soms is ectopische expressie van hormoonreceptoren de oorzaak van het ziektebeeld.

Bij het ontstaan van endocriene neoplastische syndromen kunnen verschillende oorzaken worden onderscheiden. Het feedbackmechanisme van het betreffende hormoon kan zijn verstoord waardoor overproductie plaatsvindt. De 'processing' van het voorloperhormoon kan ook abnormaal verlopen waardoor er afwijkende producten ontstaan, bijvoorbeeld

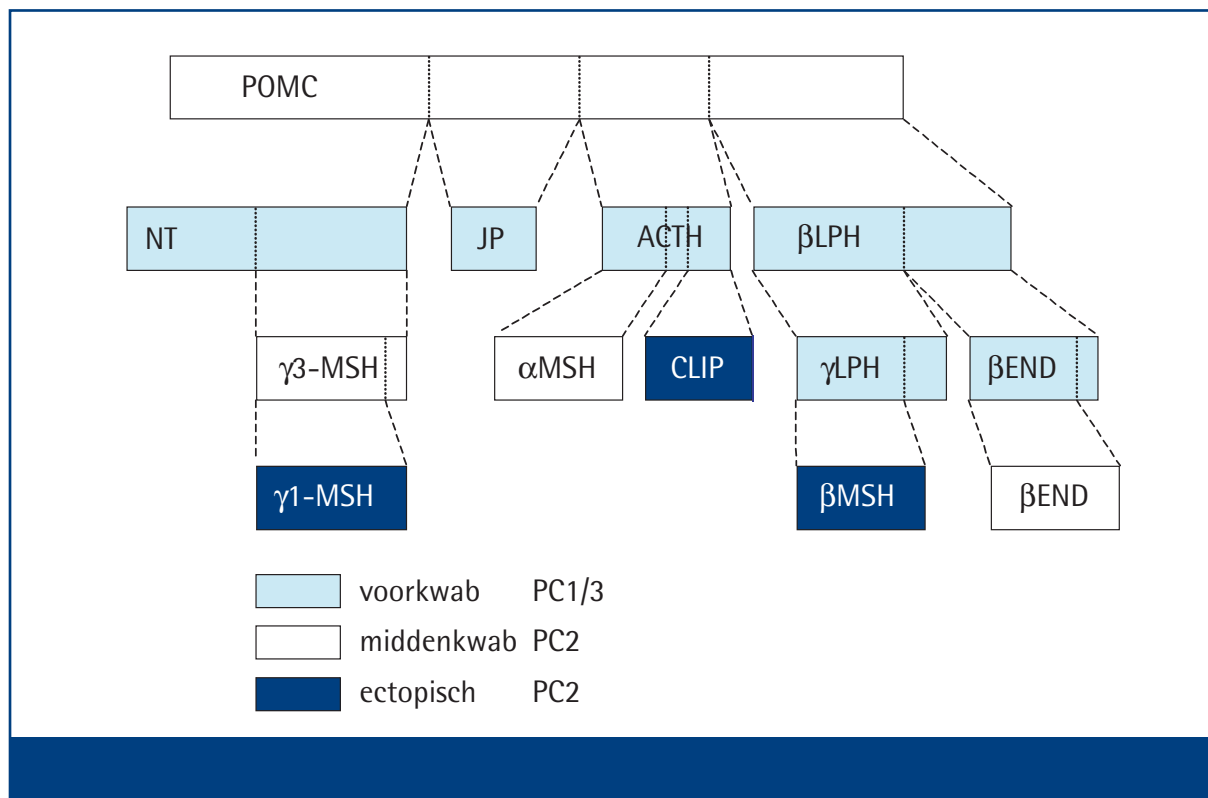


**Figuur 1.** Schematische weergave van de verschillende organen waarin tumoren kunnen voorkomen die in staat zijn paraneoplastische syndromen te veroorzaken. ACTH=adrenocorticotroop hormoon, ADH=antidiuretisch hormoon, ANP=atriel natriuretisch peptide, HCG=humane choriogonadotropine, PTHrP='parathyroid hormone-related protein', IGF-1='insulin-like growth factor 1', OAF=osteoclastactiverende factor, TGF=transformerende groeifactor, TNF=tumornecrosefactor, IL=interleukine, PGE2=prostaglandine E2, 1α-hydroxylase=enzym dat 25-(OH)-vit-D in het actieve vitamine D3 omzet, GHRH='growth hormone releasing hormone', VIP='vasoactieve intestinale peptide'.

bij pro-opiomelanocortine (POMC). Bij sommige tumoren is bekend dat er herschikking ('rearrangement') van genen kan bestaan, waardoor dedifferentiatie van cellen plaatsvindt en embryonale eiwitten, zoals humane choriogonadotropine (HCG), 'parathyroid hormone-related protein' (PTHrP) of α-foetoproteïne, worden geproduceerd. De mate van expressie van een coderend gen kan zijn veranderd door onderdrukking (promotorhypermethylering) of overexpressie (promotorhypomethylering). Instabiliteit van DNA kan een keten van mutaties veroorzaken, waardoor progressie van tumorgroei en ectopische hormoonproductie kunnen ontstaan.

Het endocriene ziektebeeld bij een tumor is soms een epifenomeen, soms de initiële uiting van een maligniteit en soms het overheersende klinische probleem. De vroegtijdige herkenning is afhankelijk van de kennis en ervaring van de arts en kan de morbiditeit en prognose beïnvloeden.

Er zijn gemeenschappelijke eigenschappen bij de



**Figuur 2.** Splitsing van het prohormoon pro-opiomelanocortine (POMC) in de hypofysevoorkwab, -middenkwab en in tumoren buiten de hypofyse met ectopische productie. NT=N-(amino)-terminaal peptide, JP='joining peptide', ACTH=adrenocorticotroop hormoon, LPH=lipotropine, MSH=melanocytenstimulerend hormoon, CLIP='corticotropin-like intermediate lobe peptide', END=endorfine, PC=prohormoon-convertase-enzym.

paraneoplastische tumorsyndromen. Over het algemeen geldt dat de secretie van een ectopisch geproduceerd hormoon moeilijk te onderdrukken of te stimuleren is en dat de syndromen vaak bij tumoren in een vergevorderd stadium voorkomen. Door de ongereguleerde productie of door afwijkende vormen van de hormonen zijn deze niet als merkstof bruikbaar om de progressie van tumorgroei te meten.

### Indeling van endocriene paraneoplastische syndromen

De endocriene paraneoplastische syndromen kunnen ingedeeld worden in groepen volgens de organen waar de betreffende hormonen eutopisch worden geproduceerd (bijvoorbeeld de hypofyse of de pancreas), maar het is praktischer ze te benoemen naar het syndroom dat ze veroorzaken en ze te rangschikken in de volgorde van de frequentie waarin ze voorkomen. Het frequentst komen voor: hypercalciëmie, het syndroom van 'inappropriate antidiuretic hormone' (IADH)-secretie, het cushingsyndroom, hypoglyke-

mie en HCG-producerende tumorsyndromen. Andere syndromen, zoals acromegalie, osteomalacie, het 'watery-diarrhoea-hypokalemia-achlorhydria (WDHA)-syndroom, het zollinger-ellisonsyndroom, hypertensie en hyperthyreoïdie komen weinig voor. Een schematisch overzicht van organen waarin tumoren die in staat zijn paraneoplastische ziektebeelden te veroorzaken, kunnen voorkomen, is weergegeven in *Figuur 1*, pagina 254.

### Specifieke syndromen

#### 1. Hypercalciëmie bij maligniteiten

Hypercalciëmie is het frequentste paraneoplastische syndroom en komt bij ongeveer 5% van alle tumoren voor. Het beeld ontwikkelt zich meestal in korte tijd. De symptomen zijn moeheid, mentale verwardheid, misselijkheid, braken en dehydratie.

Meestal is de lokalisatie van de maligne tumor bekend of wordt deze snel duidelijk bij het lichamelijke onderzoek of op een thoraxfoto. Op het moment dat hypercalciëmie wordt vastgesteld, zijn er meestal al metastasen aanwezig. Vaak bevindt de

maligniteit zich in een vergevorderd stadium en daardoor is de prognose slecht, met een gemiddelde overlevingsduur van 4-8 weken.

De frequentie van de verschillende typen tumoren die voor hypercalciëmie verantwoordelijk kunnen zijn, is weergegeven in *Tabel 1*. Plaveiselcelcarcinomen van de long, het hoofd-/halsgebied, mammacarcinomen en multipole myelomen veroorzaken meer dan de helft van alle gevallen van hypercalciëmie. Andere maligniteiten zijn het niercel- en ovariumcarcinoom, lymfomen en mesenchymale tumoren.

Paraneoplastische hypercalciëmie wordt veroorzaakt door overmatige botresorptie, meestal ten gevolge van direct van de tumor afkomstige mediators. Verschillende mechanismen kunnen voor deze osteolyse verantwoordelijk zijn. Potentieel zijn er 6 factoren:

1. PTHrP is normaal een autocriene factor die tijdens de embryonale periode celproliferatie en -differentiatie regelt. Het PTHrP heeft een sterk homolog N-terminaal domein gemeenschappelijk met PTH en bindt aan dezelfde receptor. In tegenstelling tot het klinische beeld bij primaire hyperparathyreoïdie is het verloop bij paraneoplastische hypercalciëmie progressief, het komt meer bij mannen voor dan bij vrouwen en er zijn klachten van gewichtsverlies, misselijkheid, braken en uitdroging. De PTH-spiegel is onderdrukt. Bij ongeveer 25% van de patiënten met hypercalciëmie die door maligniteiten wordt veroorzaakt, is er activering van het *PTHrP*-gen. Plaveiselcelcarcinomen van de long, carcinomen van het hoofd-halsgebied, het mammacarcinoom en het niercelcarcinoom zijn meestal de bron van dit hormoon. De meeste plaveiselcelcarcinomen vertonen expressie van PTHrP. Mutante vormen van het tumorsuppressorgen *p53* kunnen voor reactivering van het *PTHrP*-gen verantwoordelijk zijn. Onvoldoende DNA-methylering kan ook activering van het gen tot gevolg hebben.<sup>8</sup>
2. De lokale productie van osteolytische factoren zoals osteoclastactiverende factor (OAF), transformerende groeifactor (TGF), cytokinen (IL-1, IL-6), tumornecrosefactoren (TNF- $\beta$ ) en prostaglandine E2 (PGE2) komt voor bij niercel- en longcarcinomen.
3. Maligne lymfomen zijn in staat het enzym 1 $\alpha$ -hydroxylase te produceren waardoor 25-(OH)-vit-D in het 100-maal meer werkzame 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine-D (calcitriol) wordt omgezet. Ongeveer 50% van de patiënten met maligne lymfomen die hypercalciëmisch worden, hebben een verhoogde spiegel van calcitriol in het plasma.

**Tabel 1.** Tumoren die geassocieerd zijn met hypercalciëmie ten gevolge van ectopische hormoonproductie.

Type tumor	Frequentie (%)
longcarcinoom (plaveiselcelcarcinoom)	25
mammacarcinoom	20
multiple myelomen	10
hoofd-/halstumoren	8
niercelcarcinoom	8
oesofaguscarcinoom	6
carcinoom met onbekende primaire haard	5
uterus-/cervixcarcinoom	5
maligne lymfomen	3
restgroep	~10

Zowel verhoogde absorptie van calcium in de darm als toename van botresorptie dragen bij aan de hypercalciëmie. Overmatige productie van calcitriol remt de mineralisatie van het bot en leidt tot botontkalking.

4. Directe invasie van bot door metastasen komt het meest voor. Humorale factoren, zoals prostaglandinen, OAF en cytokinen, zijn hiervoor verantwoordelijk.
5. Sommige tumoren (bijvoorbeeld mammacarcinomen) veroorzaken hypercalciëmie door een combinatie van systemische, humorale en lokale osteolytische processen.
6. Ectopische productie van PTH komt zeer zelden voor. Bij eilandtumoren van de pancreas is transactivering van het *PTH*-gen beschreven.<sup>9</sup>

## 2. Het syndroom met overmatige ('inappropriate') secretie van antidiuretisch hormoon

IADH-secretie is het tweede meest voorkomende paraneoplastische syndroom (ongeveer 2% van alle tumoren, zie *Tabel 2*). Door overmatige productie van het antidiuretisch hormoon (ADH) door een tumor is het vermogen om urine te verdunnen, afgenomen. Er ontstaat extra- en intracellulaire retentie van water. Het natriumgehalte van het plasma daalt en het lichaamsgewicht neemt toe.

**Tabel 2.** Tumoren die geassocieerd zijn met ongepaste ('inappropriate') secretie van anti-diuretisch hormoon.

Tumor	Frequentie (%)
longcarcinoom	80
maligne lymfomen	<5
pancreascarcinoom	<5
larynxcarcinoom	~1
duodenumcarcinoom	~1
restgroep: sarcomen mesothelioom thymoom blaascarcinoom prostaatcarcinoom colon-/rectumcarcinoom endometrium-/cervixcarcinoom	~10

Ongeveer 10% van de patiënten met een kleincellig bronchuscarcinoom heeft IADH-secretie. Andersom hebben patiënten met paraneoplastische IADH-secretie meestal (in 80% van de gevallen) een kleincellig bronchuscarcinoom. Door de overvulling is secundair het atrieel natriuretisch peptide (ANP) verhoogd. Het ANP kan ook primair verhoogd zijn, omdat het door de tumor, alléén of naast het ADH, wordt gemaakt. Bij patiënten met een kleincellig bronchuscarcinoom lijkt er geen verband te bestaan tussen de aan- of afwezigheid van een IADH-secretie en de mate van respons op chemotherapie en de levensverwachting.<sup>9,10</sup>

### 3. Het ectopische cushingsyndroom (zie Tabel 3)

Bij ongeveer 1% van alle tumoren zijn kenmerken van het cushingsyndroom terug te vinden. Andersom is bij 10-20% van de patiënten met het cushingsyndroom ectopische productie van het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) de oorzaak. In tegenstelling tot het cushingsyndroom, waarbij de primaire oorzaak een ACTH-producerend adenoom in de hypofyse is dat veel vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt (ratio 8:1), komt het ectopische ACTH-syndroom vaker bij mannen voor. Het ontstaat meestal in korte tijd en de patiënten klagen over proximale myopathie en perifeer oedeem. Vaak is er een hoge bloeddruk, hypokaliëmie en glucose-

**Tabel 3.** Tumoren die geassocieerd zijn met ectopisch adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-syndroom.

Type tumor	Frequentie (%)
kleincellig bronchuscarcinoom	55
thymuscarcinoïd/-carcinoom	15
eilandceltumoren van de pancreas	10
bronchuscarcinoïd	10
carcinoïden	5
restgroep feochromocytoom medullair schildklier carcinoom ovariumcarcinoom	~5

intolerantie. Soms is er hyperpigmentatie, maar hirsutisme komt zelden voor. Er zijn meestal wel symptomen die bij een maligne tumor passen, zoals gebrek aan eetlust, gewichtsverlies en anemie. De specifieke lichamelijke kenmerken van het cushingsyndroom zijn meestal afwezig, omdat het ziektebeeld zich in korte tijd en progressief ontwikkelt.

Bij tumoren die langzaam groeien (carcinoïd van de long of thymus), kan het klassieke cushingsyndroom wél aanwezig zijn (vollemaansgezicht, centrale obesitas (striae), proximale myopathie, polydipsie en polyurie, libidoverlies, spontane ecchymose en depressie). Bij onderzoek vallen hypertensie, hypokaliëmie en osteoporose op. Door overmatige secretie van het melanocytenstimulerend hormoon (MSH) is er ook vaak hyperpigmentatie (met name de plooiën van handpalmen, oksels, areolae mammae en chirurgische littekens). Bij vrouwen kan door overproductie van androgenen hirsutisme ontstaan.<sup>12</sup>

De splitsing ('processing') van POMC is vaak verminderd en vindt op een andere wijze plaats dan in de hypofyse. Vooral het proteolytische enzym prohormoon-converterase 2 is in tumoren verhoogd aanwezig (zie Figuur 2, pagina 255). Daarom is er in tumoren meer ongesplitst POMC aanwezig en worden er andere splitsproducten ( $\gamma$ 1-MSH, 'corticotropin-like intermediate lobe peptide' (CLIP) en  $\beta$ MSH gevormd als in de normale hypofyse.

Veel tumoren met een ectopische ACTH-productie (vooral het kleincellig longcarcinoom) maken ook andere peptidehormonen, zoals het 'gastrin-releasing peptide' (GRP), calcitonine, somatostatine en het



'corticotropin-releasing hormone' (CRH).

Paraneoplastische hormoonproductie moet van ectopische expressie van receptoren voor hormonen worden onderscheiden. Soms is er ectopische expressie van hormoonreceptoren in bijnierschors-tumoren. Voorbeelden zijn receptoren voor het luteïniserend hormoon (LH), 'gastric inhibitory peptide' (GIP), vasopressine, adrenerge agonist en IL-1. Door afwijkende stimulatie van deze receptoren kan adenoomvorming en het syndroom van Cushing ontstaan.<sup>13</sup>

#### 4. Hypoglykemie door niet-eilandceltumoren

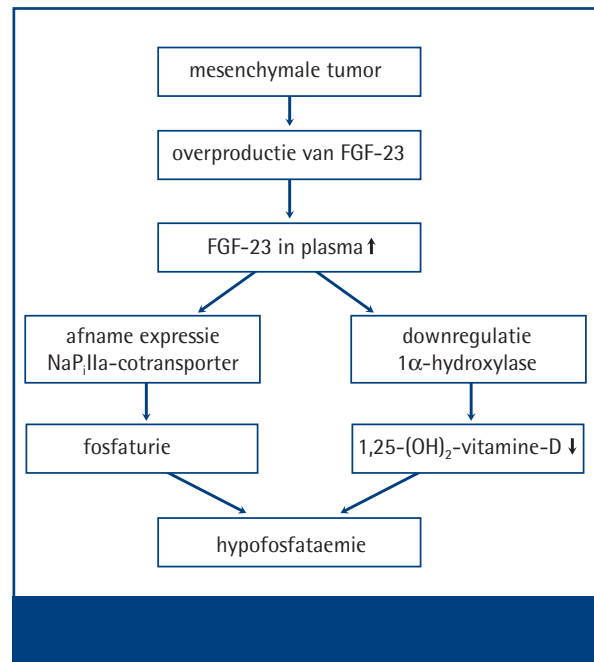
De tumoren die geassocieerd zijn met hypoglykemie zijn meestal fors en van mesenchymale oorsprong (zie *Tabel 4*, pagina 259). Ze produceren meestal geen insuline maar IGF-II. De hypoglykemie vindt in de postabsorptieve fase plaats, dat wil zeggen vanaf 4-6 uur na de maaltijd. De insuline- en groeihormoonspiegels zijn onderdrukt. Er is een verhoogde glucoseverbranding door skeletspieren, verminderde glucoseproductie door de lever en verminderde lipolyse waardoor de glucose- en vrij vetzuur ('free fatty acids', FFA)-spiegels laag zijn.<sup>14,15</sup>

#### 5. Productie van HCG door tumoren

HCG bestaat uit twee niet-covalent gebonden subunits,  $\alpha$  en  $\beta$ . De  $\alpha$ -subunit is identiek aan die van de hypofysehormonen thyroïdstimulerend hormoon (TSH), LH en follikelstimulerend hormoon (FSH). Eutopische productie van HCG geschiedt door de syncytiotrofoblast van de placenta gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. In extreme hoeveelheden wordt het door hydatiforme mola en choriocarcinoom geproduceerd.

Ectopische productie kan geschieden door ovarium-, prostaat-, lever- en testistumoren (niet-seminomen, zoals het embryonaalcelcarcinoom, teratocarcinoom). De extragonadale kiemceltumoren zijn meestal de zogenaamde midline tumoren (zie *Tabel 5*).

De symptomatologie is afhankelijk van het geslacht en de leeftijd. Kinderen met bijvoorbeeld een maligne hepatoblastoom komen voortijdig in de puberteit. Vrouwen vertonen disfunctionele uterusbloedingen. Bij mannen zien we hypogonadisme, impotentie en gynaecomastie. Hyperthyreïdie kan een manifestatie van overmatige HCG-productie door een tumor zijn. Meestal ontstaat het eutopisch door een choriocarcinoom of mola hydatidosa, maar er kan ook ectopische productie bij een mesentheiloom of bronchogeen carcinoom aanwezig zijn. De hyperthyreïdie ontstaat door binding van HCG aan de



**Figuur 3.** Osteomalacie bij mesenchymale tumoren. Deze tumoren kunnen ectopisch fibroblast groeifactor 23 produceren. Verhoogde spiegels in het bloed hebben een tweeledig effect op de cellen van de nier. In de proximale tubulus wordt in samenwerking met 'parathyroid hormone' (PTH) de natriumfosfaat-cotransporter geïnternaliseerd en afgebroken in de lysosoomgranulae. Het gevolg is fosfaatverlies via de urine. In de celkern is er, in tegenstelling tot de werking van het PTH, een remmend effect op het enzym 1- $\alpha$  hydroxylase waardoor er minder 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine-D wordt gemaakt en de hypofosfataemie wordt versterkt. FGF=fibroblast groeifactor, NaPiIIa=natriumfosfaat-cotransporter.

TSH-receptor en daardoor activering van adenylaatcyclase. Er ontstaat meestal slechts een milde hyperthyreïdie, soms is er een struma, maar er is geen ophthalmopathie.

#### 6. Acromegalie door ectopische GHRH-productie

Ectopische productie van GHRH als oorzaak van acromegalie komt weinig voor (bij minder dan 1% van de patiënten met acromegalie). De bron is meestal een carcinoid van de long, een eilandceltumor van de pancreas, een feochromocytoom of paraganglioom.<sup>16,17</sup>

De belangrijkste symptomen bij het klassieke beeld van acromegalie zijn vergrote acra, toename van bindweefsel, transpireren, moeheid, gewichtstoename, tintelingen in de handen en gewrichtsklachten. Bij ectopische productie van GHRH zijn er naast acromegalie soms tevens klinische verschijnselen ten

**Tabel 4.** Tumoren geassocieerd met hypoglykemie door niet-eilandceltumoren.

Type tumor	Frequentie (%)
mesenchymaal: fibrosarcoom rhabdomyosarcoom leiomyosarcoom mesothelioom hemangiopericytoom	50
hepatoom	20
bijniercarcinoom	10
maligne lymfomen	6
darmcarcinoom	<5
restgroep: neuro-ectodermale tumoren teratomen niercelcarcinoom melanoom cholangiocarcinoom	~10

gevolge van eutopische hormoonproductie door dezelfde tumor. Zo kan hypoglykemie of een Zollinger-ellisonssyndroom worden waargenomen bij een eilandceltumor van de pancreas of hypertensie bij een feochromocytoom. Soms is er een MEN 1-syndroom, waarbij dan ook vaak hyperparathyreoïdie door overmatige PTH-productie ten gevolge van bijnierschildklieradenomen wordt aangetroffen.

Helaas wordt de diagnose ectopische GHRH-productie vaak pas gesteld na vergeefse operatie van de hypofyse, waarbij dan histologisch alleen diffuse hyperplasie van somatotrope cellen wordt gezien. Voor het differentiaaldiagnostische onderscheid tussen ectopische GHRH-productie en een GH-producerend adenoom hebben de normale tests voor acromegalie weinig waarde. Alleen bij de GHRH-stimulatietest blijkt er meestal nauwelijks toename van het GH te zijn. De beste methode is het meten van de GHRH-concentratie in het plasma. Beeldvormend onderzoek (CT, MRI, octreotide-scan) is bruikbaar bij het lokaliseren van de primaire tumor.

### 7. Oncogene osteomalacie

Benigne mesenchymale tumoren (hemangiopericytoom, fibroom, reusceltumoren) kunnen de fibroblast groeifactor 23 (FGF-23) maken. Het FGF-23 be-

**Tabel 5.** Extragenadale kiemceltumoren met choriogonadotropine (HCG)-productie.

Type tumor	Frequentie (%)
bronchuscarcinoom	25
hepatoom/blastoom	20
pancreascarcinoom	20
darmcarcinoom	15
mammacarcinoom	10
restgroep: melanoom carcinoïd	~10

vordert internalisatie en afbraak van de natriumfosfaat ( $\text{NaP}_i\text{IIa}$ )-cotransporter in de proximale-tubuluscel van de nier. De terugresorptie van fosfaat daalt en er ontstaat extreem fosfaatverlies door excretie met de urine. Bovendien remt FGF-23 de vorming van het actieve  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-vitamine-D}$  (zie *Figuur 3*, pagina 258). De klachten die ontstaan, zijn botpijn, spierzwakte, algehele verzwakking, een waggelende gang en het optreden van fracturen. Het alkalische fosfatase is altijd verhoogd, maar meestal is er geen hypercalciëmie en zijn er geen verhoogde spiegels van PTH.<sup>18,19</sup>

### 8. VIP-oma (verner-morrisonsyndroom)

Overmatige productie van vasoactief intestinaal peptide (VIP) komt voor bij eilandceltumoren van de pancreas, carcinoïden, longcarcinomen en bijniermergtumoren (ganglioneuroblastoom of feochromocytoom). De klinische manifestatie omvat waterige diarree, hypokaliëmie en achloorhydrie (WDHA-syndroom).<sup>20</sup>

### 9. Zollinger-ellisonssyndroom (ectopische gastrine-productie)

Gastrine wordt vooral geproduceerd door het antrum van de maag en duodenum. Ectopische productie van gastrine door eilandceltumoren van de pancreas komt sporadisch voor bij patiënten met het MEN 1-syndroom en bij cystadenomen van het ovarium.

### 10. Hypertensie

De productie van renine door een carcinoom van de long, lever, pancreas of het ovarium kan secundair hyperaldosteronisme en hypertensie veroorzaken. Is de

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij endocriene paraneoplastische syndromen zijn de criteria voor diagnose zowel klinisch als biochemisch van aard. Men moet primair de eutopisch endocriene aandoening uitsluiten.
2. De syndromen komen vooral voor bij tumoren in een vergevorderd stadium. De ectopisch geproduceerde hormonen zijn niet als merkstof bruikbaar om de progressie of regressie van tumorgroei te meten.
3. Over het algemeen geldt dat bij stimulatie- of remmingstests de secretie van het hormoon maar beperkt is te stimuleren of te onderdrukken. Deze eigenschap van autonomie kan worden gebruikt voor het maken van onderscheid tussen eutopische en ectopische productie.
4. Door succesvolle behandeling van de tumor verdwijnen de klachten meestal en daarmee het paraneoplastische syndroom.

tumor niet te verwijderen, dan kan behandeling met angiotensine I-converterend enzym (ACE)-remmers geschieden.

### 11. Hyperthyreoïdie

Ectopische productie van TSH is zeer zeldzaam. Hyperthyreoïdie kan een manifestatie van overmatige HCG-productie door een tumor zijn (zie 5. *Productie van HCG door tumoren*).

## Conclusie

Paraneoplastische syndromen kunnen voorafgaan aan de diagnose van een kwaadaardige tumor. Het in een zo vroeg mogelijk stadium herkennen van een paraneoplastisch syndroom kan de vroegtijdige diagnose van een carcinoom mogelijk maken en daardoor het ziektebeloop gunstig beïnvloeden. Hypercalciëmie, waterintoxicatie (IADH-secretie/ ANP) en het cushingsyndroom komen veelvuldig voor bij oncologische patiënten.

## Referenties

1. Van Beek AP, De Haas ER, Van Vloten WA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151:531-7.
2. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:283-314.
3. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded woman. *Lancet* 1928;2:1022.

4. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27461. *N Engl J Med* 1941;225:789-91.
5. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982;218:585-7.
6. Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 1997;24:299-317.
7. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol* 2003;14:303-17.
8. Strewler GJ. The parathyroid hormone-related protein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:629-45.
9. Van Houten JN, Yu N, Rimm D, Dotto J, Arnold A, Wysolmerski JJ, et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:580-3.
10. Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin Cancer Res* 2006;12:888-96.
11. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
12. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-7.
13. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant expression of human luteinizing hormone receptor by adrenocortical cells is sufficient to provoke both hyperplasia and Cushing's syndrome features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:196-203.
14. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *New Engl J Med* 1999;341:757.
15. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, Teale JD, Hales CN, Glaser M, et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small cell carcinoma of the cervix. *New Engl J Med* 1999;341:733-6.



16. Furrer J, Hattenschwiler A, Komminoth P, Pfammatter T, Wiesli P. Carcinoid syndrome, acromegaly, and hypoglycemia due to an insulin-secreting neuroendocrine tumor of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2227-30.

17. Othman NH, Ezzat S, Kovacs K, Horvath E, Poulin E, Smyth HS, et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) and GHRH receptor (GHRH-R) isoform expression in ectopic acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:135-40.

18. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* 2005;294:1260-7.

19. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.

20. Quarles Van Ufford-Mannesse P, Castro Cabezas M, Vroom TM, Van Gils A, Lips CJ, Niermeijer P. A patient with neurofibromatosis type 1 and watery diarrhoea syndrome due to a VIP-producing adrenal pheochromocytoma. *J Intern Med* 1999; 246:231-4.

Ontvangen 5 april 2006, geaccepteerd 8 augustus 2006.

## Correspondentieadres

**Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie  
Afdeling Klinische Endocrinologie  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht  
E-mailadres: lips05@zonnet.nl

**Dr. E.G.W.M. Lentjes, klinisch chemicus**

Divisie Klinische Chemie en Haematologie

**Dr. J.W.M. Höppener, moleculair bioloog**

Divisie Biomedische Genetica.  
Afdeling Metabole en Endocriene Ziekten

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflicten: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.