

Zeldzame ziekten: een onmogelijke diagnostische opgave?

ZELDZAME ZIEKTEN NADER BEKEKEN

Zeldzame ziekten zijn ziekten die per definitie een prevalentie hebben van minder dan 0,5 per 1000 inwoners.¹⁻⁴ De gemiddelde huisarts ziet in zijn hele carrière dan ook maar 1-2 keer een patiënt met die ene specifieke zeldzame aandoening. Toch ziet u vaker een patiënt met een zeldzame aandoening dan u denkt, want er zijn bijna 8000 zeldzame aandoeningen, dus in een normpraktijk zullen 100-150 patiënten een zeldzame ziekte hebben. In totaal hebben naar schatting een miljoen Nederlanders een zeldzame ziekte, bijna even veel als er diabetespatiënten zijn [figuur].^{5,6} Vier op de vijf zeldzame aandoeningen hebben een erfelijke component.

De meeste zeldzame ziekten zijn complexe, levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoeningen.⁴ Wie aan een zeldzame ziekte denkt, denkt wellicht aan een onbekend ziektebeeld waarvan de symptomen niet tot de parate kennis behoren. Toch is dit niet per se het geval: sommige zeldzame aandoeningen zijn bepaald niet onbekend. In het [kader] staan er een aantal op volgorde van prevalentie.⁷

De diagnose 'pre-eclampsie', 'uveïtis' of 'ziekte van Ménière' zal meestal geen probleem zijn voor de huisarts, maar bij het noonansyndroom (zie [kader] op www.henw.org, rubriek Nascholing), neurofibromatose type 1, cushingsyndroom of osteogenesis imperfecta duurt het vaak langer voordat de juiste diagnose gevonden is. Veel zeldzame ziekten ontwikkelen

Samenvatting

Hendriks SA, Sollie JW, Nijhuis MG, Stolper CF. Zeldzame ziekten: een onmogelijke diagnostische opgave? *Huisarts Wet* 2016;59(11):498-501.

Zeldzame aandoeningen zijn aandoeningen met een prevalentie van minder dan 0,5 per 1000 mensen; er zijn er bijna 8000 bekend. Het is voor een huisarts onmogelijk al deze aandoeningen zelfs maar bij benadering te kennen, maar dat is ook niet nodig. Belangrijker is het dat de huisarts tijdig aan het denken wordt gezet en getriggerd wordt tot nader onderzoek of verwijzing. De huisarts beschikt over prima diagnostische gereedschappen: 'awareness', het 'plusteken' (een opvallende combinatie van symptomen), het pluis/niet-pluisgevoel, de familieanamnese en goed luisteren naar de patiënt. Online is voldoende betrouwbare informatie te vinden om bij een vermoeden verwijzing naar de tweede of derde lijn te ondersteunen. Met tijdige diagnostiek is veel gezondheidswinst te behalen. Juist omdat genezing vaak niet mogelijk is, is de patiënt gebaat bij passende symptomatische behandeling en goede toegang tot voorzieningen. Meer nascholing op dit gebied is nodig. Het kan een uitdaging voor huisartsen zijn om dit stuk diagnostiek tot hun taak te gaan rekenen.

Een aantal van de 100 meest prevalentie zeldzame aandoeningen⁷

- Noonansyndroom
- Ziekte van Ménière
- Congenitale hypothyreoïdie
- Amyloidose
- Polycythaemia vera
- Trombotische trombocytopenische purpura
- Neurofibromatose type 1
- Fragiele-X-syndroom
- Marfansyndroom
- Myasthenia gravis

zich langzaam, met vooral vage en aspecifieke symptomen. Bij volwassenen ziet men bijvoorbeeld vermoeidheid, hoofdpijn en algemene malaise; bij kinderen een afwijkende groeicurve of een trage ontwikkeling. Meestal levert een eerste oriënterend onderzoek niets specifiek op en het gevaar bestaat dat het diagnostische spoor daarna doodloopt op alternatieve verklaringen zoals spanningsklachten of burn-out.

Gemiddeld wordt de diagnose bij een zeldzame ziekte pas zeven jaar na het begin van de klachten gesteld.¹⁰ Dat stemt tot nadenken. Er zijn naar schatting 400 diagnoses die het bureau van de huisarts minstens eenmaal per jaar passeren,¹¹ en er zijn daarnaast heel veel diagnoses die maar eens in de paar jaar voorbijkomen. Wat kan de huisarts betekenen voor die zeldzamere ziekten? Over welk gereedschap beschikt de huisarts om dit diagnostische traject te versnellen? Kan de patiënt zelf ook bijdragen aan de diagnostiek? Wat heeft de patiënt er aan dat de diagnose eerder gesteld wordt terwijl de therapeutische mogelijkheden waarschijnlijk beperkt zijn?

In dit artikel zetten we de diagnostische mogelijkheden op een rij en wijzen we op een aantal bruikbare en betrouwbare online bronnen voor de huisarts die op zoek is naar een mogelijke zeldzame ziekte.

De kern

- Elke huisartsenpraktijk heeft een aanzienlijk aantal patiënten met een zeldzame ziekte: in een normpraktijk zijn er ongeveer 100-150.
- 'Awareness', het 'plusteken', het pluis/niet-pluisgevoel, de familieanamnese en goed luisteren zijn uitstekende diagnostische hulpmiddelen om het vermoeden van een zeldzame ziekte te ontwikkelen.
- Met behulp van specifieke internetzoekmachines kan een huisarts zich een idee vormen van mogelijke zeldzame ziektes.
- Door in de verwijsbrief expliciet de mogelijkheid van een zeldzame ziekte te noemen, wordt de kans op het vinden ervan verhoogd.
- Het kan voor huisartsen een uitdaging zijn de opsporing van zeldzame ziekten tot hun takenpakket te gaan rekenen; daarnaast is nascholing op dit gebied nodig.

Vereniging van Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), Koninginnelaan 23 3762 DA Soest; S.A. Hendriks, arts en beleidsmedewerker Zorg; M.G. Nijhuis, arts en beleidsmedewerker Zorg, VU medisch centrum, Afdeling Huisartsgeneeskunde & ouderengeneeskunde; J.W. Sollie, huisarts-onderzoeker, Universiteit Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde en Universiteit Antwerpen, afdeling Huisartsgeneeskunde; dr. C.F. Stolper, huisarts-onderzoeker • Correspondentie: s.hendriks@vsop.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

WAT LEVERT TIJDIGE DIAGNOSE OP?

Een enquête onder 12.000 Europeanen met een zeldzame ziekte liet zien dat circa 37% van de ondervraagden aanvankelijk een verkeerde diagnose kreeg en 52% een onjuiste behandeling ontving; 56% gaf aan nadelen te ondervinden van het diagnostisch delay. Vaak was er overdiagnostiek; 13% van de patiënten consulteerde meer dan vijf artsen voordat de correcte diagnose werd gevonden.¹⁰

Tijdige diagnose kan voor de patiënt van groot belang zijn. Amyloïdose leidt onbehandeld tot een vroege dood,¹² een niet-herkende osteogenesis imperfecta leidt al snel tot vermoedens van kindermishandeling^{13,14} en het familiair voorkomende lange-QT-syndroom kan levensbedreigend flauwvallen veroorzaken bij jonge kinderen.^{15,16} Urethraleklappen kunnen ernstige nierinsufficiëntie veroorzaken;¹⁷ het missen van een Addisoncrisis bij bijnierinsufficiëntie kan fatale gevolgen hebben.¹⁸ Het Cushing-syndroom leidt onbehandeld tot een fors postuur, gedragsveranderingen en vaak extreme moeheid. De hoge cortisolspiegel is schadelijk voor bloedvaten, hart, spieren, botten en hersenen en brengt bovendien andere hormoonsystemen uit balans.¹⁸ En bij vroegtijdige herkenning van een mentaal retardatiesyndroom bij een kind, zoals het fragile-X syndroom, kan aan kind en gezin de juiste ondersteuning geboden worden.¹⁹

Het uitblijven van de juiste diagnose zorgt voor onzekerheid en frustratie bij patiënten, voor onbegrip bij de omgeving en voor problemen met instanties. Zonder diagnose is vaak geen begeleiding te krijgen (thuis, op school of op het werk) en komt men niet in aanmerking voor voorzieningen en vergoedingen. Het platform Ziekte Onbekend ondersteunt ouders van chronisch zieke kinderen zonder diagnose of met een ultrazeldzame aandoening (www.ziekteonbekend.nl).¹⁸

Voor veel zeldzame ziekten bestaat geen curatieve behandeling, maar adequate begeleiding en symptoombestrijding maakt het leven ook voor deze patiënten draaglijker. Bovendien kan het vaststellen van een erfelijke ziekte gevolgen hebben voor een preconceptioneel advies.

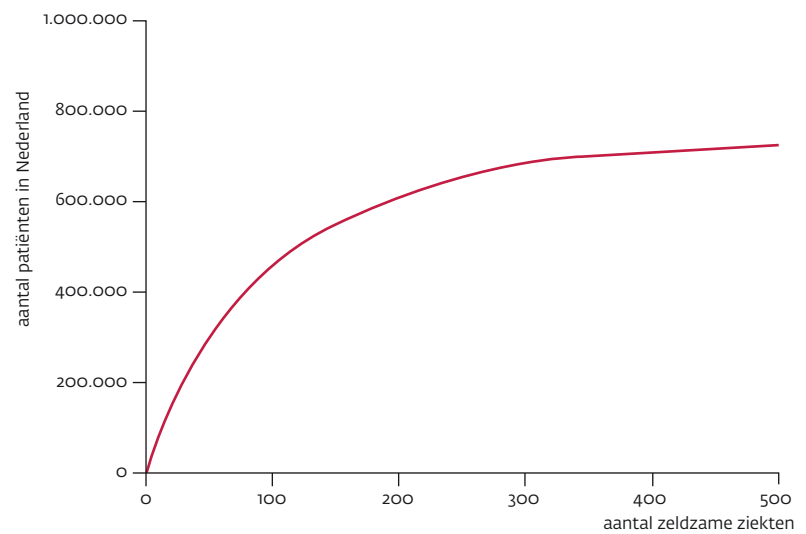
Iris

Iris, 39 jaar, haalt op het spreekuur een verwijzing naar de diëtiste. Zij worstelt al jaren met haar gewicht maar deze keer lukt het haar niet om af te vallen. Het vet zit vooral rond haar buik. De huisarts ziet dat zij eerder dat jaar geïnformeerd heeft naar een ooglidcorrectie in verband met hangende oogleden. Er was onvoldoende indicatie voor die ingreep.

Een jaar later meldt zij zich opnieuw: ook met hulp van de diëtiste lukt het niet om af te vallen. Iris heeft gelezen over het syndroom van Cushing en zij vraagt de huisarts daar onderzoek naar te doen. De huisarts doet een eenmalige cortisolmeting; de waarde valt binnen de norm (hoognormaal).

Een half jaar later komt Iris op het spreekuur met vage sensibeleitsstoornissen in het gelaat, moeheid, moeite met fietsen en hoofdpijn. De huisarts verwijst haar naar de neuroloog; deze laat een MRI-cerebrum maken. Uitslag: afwijkingen niet passend bij de leeftijd. De neuroloog meet een verhoogde bloeddruk, maar meldt dit niet aan patiënte. Aanvullend neurologisch onderzoek sluit oorzaken zoals de ziekte van Lyme en multipale sclerose uit. Na zes maanden wordt opnieuw een MRI-cerebrum gemaakt, maar daarop zijn geen nieuwe afwijkingen te zien.

Figuur Geschatte cumulatieve prevalentie van zeldzame ziekten in Nederland, op basis van de beschikbare gegevens van 562 zeldzame ziekten (in totaal zijn er ongeveer 8000 zeldzame ziekten)⁶



HET DIAGNOSTISCH ARSENAAL VAN DE HUISARTS

Huisartsen kunnen het diagnostische traject versnellen, niet zozeer door zelf de juiste diagnose te stellen maar wel doordat zij de eersten zijn die op het idee kunnen komen dat er mogelijk een zeldzame ziekte in het spel is. Welke diagnostische gereedschappen staan de huisarts daarvoor ter beschikking?^{20,21}

Awareness

'Je gaat het pas zien als je het doorhebt' is een uitspraak die ook geldt voor de herkenning van een zeldzame ziekte. Als een huisarts zich ervan bewust is dat zeldzame aandoeningen als groep een vrij grote prevalentie hebben, zal die mogelijkheid sneller in de differentiaaldiagnose terechtkomen. Gerichte nascholing kan helpen deze bewustwording te vergroten.²¹

Abstract

Hendriks SA, Sollie JW, Nijhuis MG, Stolper CF. Rare diseases: an impossible diagnostic challenge? *Huisarts Wet* 2016;59(11):498-501.

Rare diseases are those with a prevalence of less than 1 in 2000 and about 8000 have been identified. While it is impossible for general practitioners (GPs) to be able to diagnose all these diseases, it is important that they are alert to possible diagnoses and order investigations or refer the patient on as soon as possible. GPs have excellent diagnostic tools – awareness, recognition of an unusual combination of signs, 'gut feelings', knowledge of the family history, and ability to listen to the patient. The availability of reliable online resources can back up suspicions and contribute to a timely referral to secondary or tertiary care. Limiting the diagnostic delay is important, especially because cure is often not possible and patients can benefit from appropriate symptomatic treatment and access to facilities and services. Even if the exact diagnosis is not established, patients benefit from the support and supervision provided by their GP.

Intussen heeft Iris zich verdiept in het syndroom van Cushing. Ze herkent de progressieve proximale spierzwakte en blauwe plekken die daarbij kunnen voorkomen. Ze dringt bij haar huisarts aan op een verwijzing naar de internist, die een dexamethasonremmingstest uitvoert. De uitslag wijst op overproductie van cortisol vanuit de bijnier, en op de CT-scan is een eenzijdige tumor van de bijnier te zien. Patiënte wordt verwezen naar een expertisecentrum voor bijnierziekten, waar wordt besloten tot laparoscopische bijnierextirpatie. Door vertraging in de interdisciplinaire overdracht (vakantie, diensten), operatiewachttijden en patiëntfactoren verstrijken er nog eens zes maanden tussen de diagnose en de ingreep.

Anderhalf jaar na de ingreep is Iris 43,5 jaar. Na een periode van invaliderende bijnierinsufficiëntie door onvoldoende werking van de resterende bijnier is haar bijnierfunctie volledig hersteld. Ze is zonder dieet 20 kg afgevallen en haar gelaat en postuur hebben weer normale contouren. De spierkracht en algehele conditie nemen toe. De bloeddruk is zonder medicatie normaal. Achteraf bleken de afwijkingen op de MRI mogelijk toch gerelateerd aan de verhoogde cortisolspiegels.

Iris blijft onder controle in verband met een verhoogd risico op type-2-diabetes en hypertensie. De specialist in het expertisecentrum meldt de huisarts dat een eenmalige cortisolbepaling in het bloed onvoldoende is voor het aantonen of uitsluiten van de diagnose 'cushingsyndroom'.

Afwijkende patronen, het 'plusteken'

Huisartsen zijn gewend afwijkende patronen van symptomen en onderzoeksbevindingen op te merken. Zij zijn minder geneigd om in orgaansystemen te denken en meer om op het geheel van de klachten te letten. Zij kennen de context: de voorgeschiedenis, de familieanamnese en de kenmerken van de patiënt zelf. Huisartsen denken in proporties: een klacht of een symptoom kan buitenproportioneel zijn voor het patroon van een gewone ziekte of voor wat gebruikelijk is bij die ene patiënt. In de literatuur wordt ook het 'plusteken' genoemd, de combinatie van een gewone ziekte en een niet-bijpassend symptoom.²² Als een patiënt diabetes heeft en ook nog doof is, kan dat wijzen op een mitochondriale stofwisselingsziekte. Onverklaarde hyponatriëmie bij een patiënt met chronische buikpijn kan duiden op een stoornis in de haemsynthese zoals bij acute intermitterende porfyrie.

Pluis/niet-pluisgevoel

Ook zonder harde aanwijzingen voor een ziekte kan een huisarts denken: 'Er klopt iets niet bij deze patiënt'. Het pluis/niet-pluisgevoel is een vorm van *skilled intuition* die de huisarts recht op in zijn stoel zet, op zoek naar de nog verborgen *alerting triggers*.^{23,24} Het leidt tot het genereren van diagnostische werkhypothesen, waarin soms een zeldzame ziekte past. Ook als ouders intuïtief voelen dat hun kind 'anders is dan anders', of zich anders gedraagt dan andere kinderen, kan dat het pluis/niet-pluisgevoel activeren.²⁵

Familieanamnese

Vier op de vijf zeldzame ziekten hebben een erfelijke component, daarom is een goede familieanamnese onontbeerlijk in het diagnostische traject, al sluit een negatieve familieanamnese een erfelijke component niet uit. Het evalueren van de bevindingen kan zo nodig gebeuren in overleg met een kli-

nisch geneticus, bijvoorbeeld een die verbonden is aan een expertisecentrum op het terrein van de (vermoedelijke) aandoening (zie [kader Expertisecentra]).

Expertisecentra

In 2015 is de Nederlandse Federatie van Universitaire medische centra (NFU) in opdracht van het ministerie van VWS begonnen met het aanwijzen van expertisecentra. Deze centra bundelen kennis over en ervaring met een bepaalde aandoening of cluster van aandoeningen, ontwikkelen protocollen en richtlijnen, coördineren onderzoek en zorgen voor adequate verwijzing van patiënten binnen en buiten Nederland. Ook geven ze patiënten en behandelaars adviezen over doeltreffende zorg.

Inmiddels zijn er in Nederland ruim 300 erkende expertisecentra. Lijsten ervan zijn te downloaden via diverse websites, waaronder die van de NFU (www.nfu.nl/patientenzorg/complexezorg/zeldzame-ziekten).²⁶ Op Europees niveau wordt gewerkt aan het opzetten van internationale expertisenetwerken.²⁷

Huisartsen kunnen bij deze centra terecht voor consultatie wanneer zij een bepaalde zeldzame aandoening vermoeden, en voor vragen en advies nadat de diagnose gesteld is.

Zoekmachine

Het internet bevat ruim anderhalf miljard medische artikelen. Naast algemene zoekmachines zoals Google Scholar en databases zoals PubMed zijn er ook symptomen-*tools* zoals Findzebra (www.findzebra.com) en Phenomizer (compbio.charite.de/phenomizer), die de huisarts sneller op het spoor zetten van zeldzame aandoeningen.²⁸

GEZAMENLIJK DIAGNOSTISCH TRAJECT

In hoeverre de *gut feeling* van een patiënt de huisarts helpt bij het stellen van een diagnose is nog maar weinig onderzocht. Goed luisteren naar wat de patiënt vertelt over diens lichaam zal zeker bijdragen aan het diagnostisch redeneren. Patiënten hebben vaak zelf al op internet gezocht en ideeën verzameld; soms zitten daar heel goede suggesties bij.²⁹ Maar artsen selecteren symptomen op basis van hun kennis en negeren soms te makkelijk symptomen die niet bij die kennis passen. Wanneer die kennis in de arts-patiëntrelatie onttaardt in macht, kan relevante informatie onder de radar blijven.

De zoektocht naar een zeldzame aandoening duurt meestal lang en vraagt uithoudingsvermogen – van de patiënt, maar ook van de huisarts. Als een huisarts de mogelijkheid van een zeldzame ziekte serieus overweegt, helpt het om van tevoren met de patiënt te bespreken dat het een gezamenlijke zoektocht is en dat het lang kan duren voor er duidelijkheid is. Na elke diagnostische stap moeten huisarts en patiënt samen besluiten hoe ze verdergaan.

Verwijzen

De juiste diagnose wordt meestal gesteld in een tweede- of derdelijns instelling. Huisartsen kunnen de kans op de juiste diagnose verhogen door in hun verwijsbrief uitdrukkelijk te melden dat ze een zeldzame ziekte vermoeden. Niet alle specialisten zijn thuis op dat gebied.

Kinderen kunnen het beste verwezen worden naar een

algemeen kinderarts in een UMC. In UMC's en topklinische ziekenhuizen zijn ook kinderartsen Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen (EAA) werkzaam.

Volwassenen met een opvallende familieanamnese zijn het meest gebaat bij een verwijzing naar een klinisch geneticus (zie www.vkgn.org/index.php/voorlichting/poliklinieken-klinische-genetica).

Derdelijnszorg vindt plaats in universitaire centra en topklinische ziekenhuizen en in deze instellingen bevinden zich expertisecentra. Op www.zichtopzeldzaam.nl staan de erkende expertisecentra (zie [kader]) vermeld als ook de verschillende relevante patiëntenorganisaties en diverse publicaties over zeldzame ziektes voor professionals en patiënten.

Hoe verder na een antwoord uit de tweede lijn?

Als een verwijzing de juiste diagnose oplevert, kunnen patiënten en professionals gericht op zoek naar informatie en eventuele richtlijnen of zorgstandaarden. Maar niet altijd levert een verwijzing een diagnose op. 'Op mijn terrein zijn geen afwijkingen gevonden', staat er dan in de brief van de specialist. Huisartsen hebben bij uitstek een holistische blik en kunnen tunnelvisie voorkomen. Als de huisarts toch een sterk vermoeden houdt, kan hij een expertisecentrum om een second opinion vragen of een andere diagnostische weg inslaan.

Van de 700 kinderen die in Nederland ieder jaar geboren worden met een ontwikkelingsachterstand, blijft ook met alle nieuwe genetische technieken 30-50% zonder diagnose. Vaak hebben deze kinderen veel problemen: voedingsproblemen, *failure to thrive*, epilepsie, spasticiteit of juist hypotonie. Het is van groot belang dat ouders en kind wel de juiste ondersteuning krijgen voor thuis en op school.

KENNISBRONNEN

Nascholing

In oktober 2013 is het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) overhandigd aan minister Schippers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Het plan bevat de aanbeveling om *awareness* en de kennis van zeldzame ziekten bij huisartsen en jeugdartsen te verbeteren. Huisartsen hebben duidelijk de behoefte kenbaar gemaakt aan nascholing op het gebied van genetica en zeldzame aandoeningen,^{30,31} maar er is nog betrekkelijk weinig ontwikkeld. Wel is er de website www.huisartsengenetica.nl voor vragen over erfelijkheid en is onderwijs (e-learning) in ontwikkeling.

Online bronnen

De Vereniging Samenwerkende Patiënten en Ouderorganisaties (VSOP, www.vsop.nl) overkoepelt circa 70 patiëntenorganisaties op het gebied van aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter en behartigt de belangen van mensen met een zeldzame aandoening bij zowel politieke instellingen als in het brede zorgveld. Op YouTube heeft de VSOP een eigen kanaal met informatieve filmpjes met patiëntenverhalen over hemofilie, het Cushingsyndroom en neurofibromatose type 1 (www.youtube.com/channel/UCn-

Nuttige websites

Overzicht

- www.zeldzameaandoening.nl
- www.zichtopzeldzaam.nl
- www.zorgstandaarden.net

Huisartsen

- www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten
- www.huisartsengenetica.nl

Patiënten en zorgverleners

- www.vsop.nl
- www.dutchorphandrugnetwork.nl/wegwijzer/nationaal-plan-zeldzame-ziekte
- www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/zeldzame-aandoeningen
- www.nfu.nl/patientenzorg/complexezorg/zeldzame-ziekten

Ouders

- www.ziekteonbekend.nl
- www.hetouderkompas.nl
- www.wijzer.me

Zeldzame ziekten

- www.orphanet.net
- www.omim.org

Fenotypering

- www.findzebra.com
- compbio.charite.de/phenomizer

57CrmtOnJu8xARZIZ5RZw).

NHG, VSOP en verschillende patiëntenorganisaties hebben gezamenlijk een brochurereeks over zeldzame aandoeningen gemaakt voor huisartsen (www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten).

Het [kader] geeft een lijst van goede online bronnen. De website www.zeldzameaandoening.nl is een goede startpagina om wegwijs te raken in het veld van zeldzame ziekten.

CONCLUSIE

In elke huisartsenpraktijk lopen patiënten rond met een nog niet vastgestelde zeldzame ziekte. De onverklaarde klachten hiervan veroorzaken een behoorlijke ziektelast voor de patiënt en een belasting voor de huisarts. Het duurt nog steeds gemiddeld zeven jaar voor de diagnose gesteld wordt. Huisartsen zijn bij uitstek in staat een eerste vermoeden van een zeldzame ziekte te krijgen. Zij beschikken over bruikbaar instrumentarium om dat vermoeden te ontwikkelen en de patiënt gericht te verwijzen. Er is meer specifieke nascholing op dit gebied nodig, maar het kan een uitdaging voor huisartsen zijn om dit stuk diagnostiek tot hun taak te gaan rekenen. ■

LITERATUUR

Zie www.henw.org, rubriek Nascholing.