

Sygdomsmekanismer og terapeutiske perspektiver ved neurofibromatose 1

Ole Kjærulff¹ & Hans Wandall²

OVERSIGTSARTIKEL

1) Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Københavns Universitet
2) Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet

RESUME

Neurofibromatose 1 (NF1, Recklinghausens sygdom) er en dominant arvelig multiorgansygdom, der er karakteriseret ved café au lait-pletter og neurofibromer. NF1 disponerer til cancer og er associeret med kognitiv dysfunktion og indlæringsdefekter. Sygdomsårsagen er mutationer i *NF1*-genet, der koder for tumorsuppressoren neurofibromin. Der er i de seneste år sket store fremskridt i forståelsen af NF1's patogenese, ikke mindst på grundlag af genetiske forsøg i dyremodeller. I artiklen behandles disse forskningsresultater og deres implikationer i forhold til nye behandlingsmuligheder.

Neurofibromatoserne er arvelige sygdomme, der er karakteriseret af tumorer i nerveskederne og har mutationer i tumorsuppressorgener som årsag [1]. Sygdommene omfatter neurofibromatose 1 (NF1, Recklinghausens sygdom), neurofibromatose 2 (NF2) og schwannomatose. I artiklen fokuseres der på NF1 samt kliniske aspekter og fremskridt i forståelsen af NF1-patogenesen og de heraf afledte

strategier for at udvikle en mere målrettet behandling.

METODE

Artiklen er baseret på arbejder, der er fundet ved søgning (*neurofibromatosis*, *neurofibromin*, *NF1*) på MEDLINE/pubmed.gov. I alt 287 artikler blev nærmere gennemgået med forøget vægt på artikler skrevet af forfattere, som vi skønnede havde betydelig klinisk eller videnskabelig erfaring med NF1. Fem artikler i Cochrane Library indgik i vurderingen af de kliniske retningslinjer. I referencelisten er hovedvægten lagt på oversigtsartikler og nyere originalarbejder.

KLINISKE HOVEDTRÆK

NF1 er pandemisk og rammer begge køn lige hyppigt. Den er blandt de hyppigste monogene sygdomme (incidens 1:3.500) [2]. De fleste tegn på NF1 viser sig allerede i barnealderen. De diagnostiske kriterier fremgår af **Tabel 1**. Der ses café au lait-pletter (**Figur 1A**) og irishamartomer hos > 90% af patienterne [4]. Neurofibromer er benigne nerveskedetumorer i det perifere nervesystem. De kategoriseres simplest som kutane (dermale) og pleksiforme [5]. Kutane neurofibromer kan medføre kløe og store kosmetiske gener, og antallet kan nå op i tusinder (**Figur 1B**). Pleksiforme neurofibromer ses hos ~ 25% og menes at være medfødte. De er diffuse og udbreder sig langs nervestammerne. De opdages ofte sent, og resektion er vanskelig, da pleksiforme neurofibromer er rigt vaskulariserede, infiltrerer normalt væv og kan blive ekstremt store. De kan desuden udvikle sig til maligne perifere nerveskedetumorer (MPNST) (livstidsrisiko 10%) [7]. Patienter med NF1 har en øget risiko for udvikling af neoplasmer [4, 8, 9]. Opticogliomer findes hos 15%, men de er oftest symptomløse. Hjermetumorer forekommer med forøget hyppighed, typisk som gliomer i hjernestammen eller cerebellum. Sjældnere ses fækromocytomer, urogenitale rabdomyosarkomer og myeloid leukæmi.

NF1 er associeret med defekter i planlægning, visuospatiale funktioner, sprog og motorik. Der ses hæmning af arbejdshukommelse, kognitiv fleksibilitet og impuls kontrol samt øget forekomst af *attention*

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for neurofibromatose 1 (NF1) fra National Institute of Health (NIH) [3]. Mindst to af de syv kriterier skal være opfyldt. Specificiteten og sensitiviteten af NIH-kriterierne er høj hos voksne, mens diagnosen kan være vanskelig at stille hos børn, især når en familær anamnese med NF1 savnes [4]. Molekylærgenetisk analyse gør det muligt at identificere *NF1*-mutationen hos langt de fleste patienter, der opfylder kriterierne [5], men da de fleste *NF1*-mutationer er specifikke (»private«) for hver familie, og da der ikke er *hotspots* for mutation, kræves der analyse af hele det store *NF1*-gen, og resultatet vil typisk ikke få prognostiske eller terapeutiske konsekvenser. Café au lait-pletter er kutane lysebrune maculae (benigne). 1-2 af dem ses hos 10% i normalbefolkningen. Bemærk forekomsten af de NF1-relaterede fregner på ikkelysudsatte områder af huden. Lischs noduli er af ren diagnostisk betydning. De pleksiforme neurofibromer kan være stærkt disfigurerende, og nogle NF1-patienter får at vide, at de har samme sygdom som *Joseph Merrick* (»elefantmanden«). Det er en unødvendig stigmatisering og desuden forkert, da *Merrick* led af overvækstsygdommen Proteussyndrom [6].

Mindst 6 café au lait-pletter med diameter > 5 mm i præpubertetsalder, > 15 mm hos postpubertale

Mindst 2 neurofibromer (histologisk verificeret) eller et pleksiformt neurofibrom

Ophobning af fregner i lyske eller armhuler

Dysplasi eller pseudoartrose i lange rørknogler eller os sphenoidale

Mindst 2 hamartomer i iris (Lischs noduli). NB: påvisning kræver spaltelampe

Opticogliom

Førstegradsslægtninge med NF1

deficit and hyperactivity disorder (ADHD). Dette medfører hyppigt indlæringsvanskeligheder (hos > 60%, men angives dog forskelligt). Disse vanskeligheder er større end forventet på grundlag af IK-målinger, som i øvrigt er let forskudte mod lavere værdier [10]. Epilepsi ses hos 6%. Ved T2-vægtet kranial magnetisk resonans-skanning påvises fokalt forhøjet signalintensitet (*unidentified bright objects*) hos > 60% af patienterne med NF1. Den kliniske betydning heraf er omdiskuteret [4].

Knogledeformiteter er almindelige ved NF1 og skyldes defekt vækstregulering eller erosion pga. pleksiforme neurofibromer [1]. Hos ca. en tredjedel forekommer der hæmmet højdevækst, makrocefali ses endnu hyppigere. Hos 10% forekommer der skoliose, der enten er nondystrofisk og forløber som idiopatisk skoliose i normalbefolkningen, eller dystrofisk, som er progredierende og kan kompromittere respirationen. Sjældnere forekommer der pseudoartrose, der kan medføre krumning af tibia og patologisk fraktur.

NF1 er associeret med vaskulopati (stenoser, aneurismer eller ruptur). Koronararterier eller cerebrale arterier kan inddrages, evt. med fatale konsekvenser [4]. Der ses en overhyppighed af medfødte hjertemisdannelser (ofte pulmonalstenose) og/eller forhøjet blodtryk hos patienterne med NF1. Hypertension er oftest essentiel, men kan i nogle tilfælde knyttes til nyrearteriestenose, coarctatio aortae eller fæokromocytom.

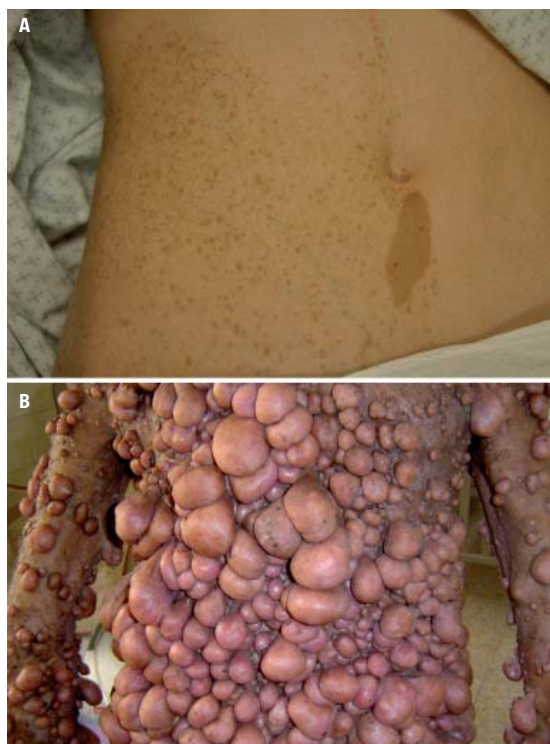
I mave-tarm-kanalen forekommer der bl.a. gastrointestinale stromale tumorer (GIST), der kan forveksles med pleksiforme neurofibromer, og colondysplasi, der kan medføre obstipation. NF1 er også associeret med forstyrrelser i pubertetens indtræden.

Den forventede levetid hos patienter med NF1 er forkortet med ~ 15 år pga. dispositionen til malign sygdom, neurologiske tumorkomplikationer og vaskulære defekter [11].

GENETIK

NF1 nedarves autosomt dominant og skyldes mutationer i *NF1*-genet på kromosom 17, der koder for neurofibromin. Hos ca. 50% af de ramte er der tale om en ny mutation [2]. Undertiden opstår mutationen først efter dannelsen af zygoten, så den kun findes i nogle celler (mosaicisme). Det medfører, at sygdommen begrænser sig til et område af kroppen, hvilket benævnes segmentel neurofibromatose (Figur 1A). I visse tilfælde forekommer *NF1*-mutationen i en subpopulation af kimmcellerne (gonadal mosaicisme). Dette må man være opmærksom på, når forældre, der ikke har relevante symptomer eller familiehistorier, får mere end et barn med NF1. Gonadal mosaicisme

FIGUR 1



A. Neurofibromatose 1 hos en 14-årig pige. Der ses fregner og en café au lait-plet under navlen. Bemærk, at stort set kun højre side af abdomen er afficeret. Den afgrænsede lokalisering afspejler, at der er tale om segmentel neurofibromatose. **B.** Multiple kutane neurofibromer på thorax, abdomen og overekstremiteterne hos en 70-årig mand. Der var ingen neurologiske komplikationer. Patientens datter havde også NF1. Foto: A. Jean Adamsky, B. Syed Imam; benyttet med tilladelse fra DermAtlas (www.dermatlas.org)

komPLICERER genetisk rådgivning, da andelen af muterede kimmceller og dermed risikoen for at få et nyt barn med NF1 er usikker.

Når den nedarvede mutation følges af en somatisk mutation i den resterende vildtypeallel (*second hit*; også benævnt *loss of heterozygosity*), elimineres *NF1*-ekspressionen helt i de ramte celler. Hermed skabes grundlaget for tumorigenese.

NF1-genet er meget stort (350 kilobaser genomisk DNA, 61 exoner). Mutationsraten er af ukendte årsager forhøjet sammenlignet med raten i andre sygdomsgener [12]. Mange mutationer er beskrevet, jævnt fordelt i *NF1*-genet.

Penetransen af NF1-sygdommen er 100%, men ekspressiviteten er stærkt variabel, selv blandt familiemedlemmer med samme mutation. Andre gener modificerer effekten af *NF1*-inaktivering [10, 13, 14], men mosaicisme og variationer i forekomsten af de somatiske *NF1*-mutationer indgår også [15]. Det er typisk umuligt at forudsige sygdommens sværhedsgrad ud fra den eksakte mutation. En undtagelse er mikrodeletioner, der fjerner både *NF1* og tilstødende gener (ses hos 5%) og medfører svære symptomer, inklusive mental retardering.

Ikkegenetiske faktorer påvirker måske også forløbet af NF1. Kutane neurofibromer ses ikke før puberteten, og der er rapporteret om øgning i antallet

under graviditet [16]. Det tyder på, at hormoner influerer på NF1's progression [17], hvilket dog ikke er bekræftet i større undersøgelser. Progesteron stimulerer proliferationen af schwannske celler med øget effekt på neurofibromderiverede celler [18]. Orale kontracetiver (kombinationspræparater) påvirker ikke væksten af neurofibromer, mens dette måske gælder for depotpræparater, der indeholder større gestagendoser [19]. Fysiske traumer kan muligvis provokere udviklingen af neurofibromer.

NEUROFIBROMIN

Neurofibromin betegnes NF1 ligesom sygdommen. Det er et stort cytoplasmatisk protein, der er vidt udbredt i organismen og kraftigt udtrykt i neuroner, oligodendrocytter, schwannske celler og leukocyter [20]. NF1 hæmmer guanosintrifosfat (GTP)asen Ras, der er en molekylær *switch*, som aktiveres ved stimulation af vækstfaktorreceptorer. Ved at overføre signaler fra cellemembranen til kernen fremmer Ras cellevækst, differentiering og overlevelse. NF1 accelererer hydrolysen af aktivt Ras (Ras-GTP) til den inaktive form Ras-guanosindifosfat (GDP) via et GTPase-aktiverende proteiner (GAP)-relateret domæne

(Figur 2). NF1-mutationer medfører tab af denne hæmmende kontrol og dermed overaktivering af Ras-relaterede signalveje, hvilket disponerer til cancer. NF1-inaktivering ses ved mange cancertyper.

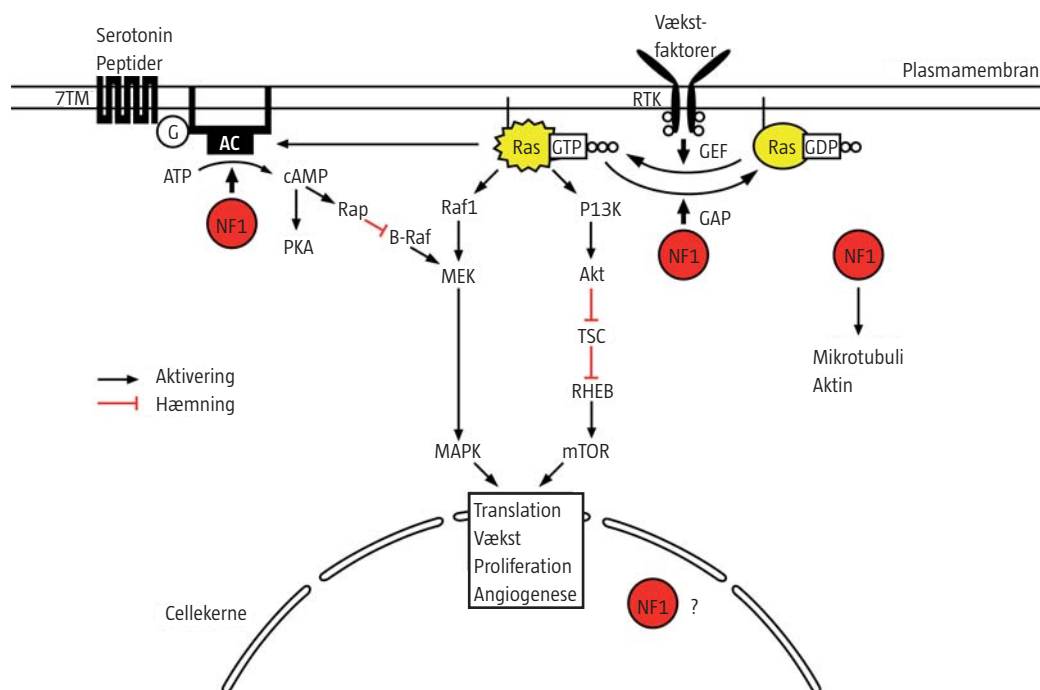
NF1 indgår i en gruppe arvelige syndromer bl.a. Noonans syndrom, Legius' syndrom og LEOPARD-syndromet, der er karakteriseret ved deregulering af Ras-mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen. Pga. den fælles sygdomsmekanisme deler disse »RASopatier« kliniske træk, bl.a. kutane affektioner, kognitiv dysfunktion og malign disposition [21].

NF1-proteinet regulerer også *second messengeren* cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) og dermed proteinkinase A (PKA) (Figur 2) [22, 23]. I dyremodeller fører NF1-mangel til vækst- og hukommelsesdefekter, der kan korrigeres med aktiveret PKA [24], og NF1-afhængig cAMP/PKA-signaler er vigtig for differentieringen af neuroner og astrocytter [25, 26].

Celler, der er heterozygote for NF1-genet (NF1 +/-), har en defekt eller ændret funktion sammenlignet med vildtypeceller. Dette vigtige fænomen betegnes haploinsufficiens og er udtryk for, at en enkelt vildtypeallel ikke er nok til at sikre et tilstrækkeligt neurofibrominniveau.

FIGUR 2

Neurofibromin 1's intracellulære virkninger. NF1 inaktiverer Ras ved hjælp af et domæne, der har samme effekt som GTPase-aktiverende proteiner. NF1 aktiverer også adenylat cyklase og øger dermed koncentrationen af cyklisk adenosinmonofosfat. Hermed aktiveres proteinkinase A, men også en signalvej, der hæmmer Ras-afhængig aktivering af mitogenaktiveret proteinkinase. Sammen med inaktivering af Ras udøver NF1 hermed en dobbelt hæmmende virkning på Ras-MAPK-signalvejen. NF1 modvirker også dynamiske ændringer i cytoskelettet, der er associeret med cellulær motilitet og invasiv vækst. Det er usikkert, om NF1 fungerer direkte i cellekernen.



7TM = seven-transmembrane domain receptor; AC = adenylatcyklase; ATP = adenosintrifosfat; cAMP = cyklisk adenosinmonofosfat; G = G protein; GAP = GTPase-aktiverende proteiner; GDP = guanosindifosfat; GEF = *guanine nucleotide exchange factor*; GTP = guanosintrifosfat; MAPK = mitogenaktiveret proteinkinase; MEK = mitogenaktiveret proteinkinasekinase; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; NF1 = neurofibromin 1; P13K = fosfatidylinositol 3-kinase; PKA = proteinkinase A; RHEB = *Ras homologous enriched in brain*; RTK = receptortyrosinkinase; TSC = *tuberous sclerosis complex*.

PATOGENESE

Neurofibromer er komplekse tumorer, der bl.a. indeholder schwannske celler, mastceller, fibroblaster, perineurale celler og en acellulær kollagenmatrix. De opstår, fordi en – stadig uidentificeret – celletype i den schwannske cellelinje rammes af et *second hit* i *NF1*-vildtypeallelen [27]. Cellespecifik inaktivering af *NF1* i mus tyder på, at for de pleksiforme neurofibromers vedkommende indtræffer *second hit* allerede under embryogenesen, i schwannske celle-forstadier deriveret fra crista neuralis. De nullizygote celler (*NF1*-/-) udvikler sig til modne schwannske celler, der senere giver ophav til neurofibromer. *NF1*-/-schwannske celler kan i sammenligning med vildtypeceller i højere grad vokse invasivt og inducere angiogenese [27, 28].

Signaler fra aksonerne medvirker normalt til at fastholde de schwannske celler fuldt differentierede, men den øgede Ras-signalering i *NF1*-/-schwannske celler fører til, at disse dissocieres fra aksonerne [29]. De nu ubeskyttede aksoner degenererer og fremkalder et inflammatorisk respons, mens de aksondepriverede schwannske celler dedifferentierer og prolifererer pga. øget følsomhed for inflammatoriske cytokiner og vækstfaktorer [29].

Museforsøg tyder på, at den haploinsufficiente baggrund hos patienterne med *NF1* spiller en central rolle for fremvækst af neurofibromer [29]. Specielt er haploinsufficiente mastceller vigtige [30, 31]. Schwannske celler secernerer vækstfaktoren *stem cell factor*, der stimulerer receptortyrosinkinase c-kit på mastcellernes overflade, og denne sekretion er abnormt forhøjet i *NF1*-/-celler. De haploinsufficiente mastceller er ekstra følsomme for c-kit-stimulation og reagerer bl.a. med øget motilitet. Modsat stimulerer mastcellerne væksten af de schwannske celler. *Loss of function*-mutationer eller farmakologisk blokade af c-kit forhindrer dannelse af neurofibromer hos forsøgsdyr. Meget tyder således på, at en hyperintensiv gensidig signalering mellem schwannske celler og mastceller er fundamental i patogenesen af neurofibromer. Relevansen heraf er dokumenteret med en vellykket eksperimentel behandling. Hos et barn med livstruende respirationsinsufficiens, der var forårsaget af et pleksiformt neurofibrom, reducerede c-kit-inhibitoren imatinib således tumorvolumen med 70% [31]. Opfølgende kliniske studier vil vise, om dette lovende resultat er repræsentativt.

Genotypning af kutane fibromer har vist, at der i hvert fibrom er en unik *NF1 second hit*-mutation, der er forskellig fra mutationerne i andre fibromer fra samme patient [32]. Der indtræffer altså i realiteten multiple *second hits* hos samme individ ved denne tumorform. Det er uklart, hvilken celletype der rammes

af den sekundære mutation. Både schwannske celler i kutane nervegrene og dermale multipotente celler, der stammer fra hårfolliklerne, er blevet foreslået [5].

I café au lait-pletter er biallelisk inaktivering af *NF1* påvist i melanocytter, der derfor nok spiller en hovedrolle i udviklingen af pletterne. *NF1*-/-celler er ligeledes påvist i forbindelse med gliomer, andre tumorer og pseudoartrose. Også ved udviklingen af disse læsioner er den haploinsufficiente genetiske baggrund vigtig [33].

MALIGN TRANSFORMATION

Inaktivering af *NF1* er ikke nok til, at pleksiforme neurofibromer progredierer til MPNST. Analyser af humane MPNST og musemodeller tyder på, at der også kræves mutationer i velkendte tumorsuppressorer såsom *TP53*, *CDKN2A* og *PTEN* [34, 35] samt kromosomal instabilitet og abnorm vækstfaktorsignalering [27]. Endvidere ses der ofte overaktivering af *Ral*, som er en GTPase, der regulerer sekretion og cytoskelettets dynamik.

MENTAL DYSFUNKTION

Årsagen til de kognitive deficit ved *NF1* er belyst med dyreforsøg, hvis fortolkning selvfølgelig begrænses af vanskeligheden ved at ekstrapolere til human kognition. Haploinsufficiente *NF1* +/-mus har selektive defekter i opmærksomhed og spatial indlæring. Den molekylære patomekanisme er overaktivering af Ras-MAPK-signalering, da hæmning heraf med farmaka eller *loss of function*-mutationer i *Ras*-genet normaliserer indlæringen [36]. Fosforylering (aktivering) af MAPK og det præsynaptiske protein synapsin øger udskillelsen af den inhibitoriske neurotransmitter gammaaminosmørsyre (GABA) i hippocampus, en struktur, der er af central betydning for spatial indlæring og hukommelse. GABA-påvirkningen medfører, at hippocampus i *NF1* +/-musene ikke kan etablere de vedvarende øgninger i synapsestyrken, der udgør grundlaget for spatial hukommelse [37], og GABA-antagonisten picrotoksin normaliserer indlæringen i *NF1*-musemodellerne. Under hensyntagen til, at GABA-antagonister sænker krampetærskelen, kan de måske danne grundlag for udvikling af nye lægemidler til behandling af de kognitive deficit ved *NF1*.

PROFYLAKSE OG BEHANDLING

Diagnosen stilles primært på grundlag af det kliniske billede (Tabel 1), men det kan være vanskeligt pga. diskrete symptomer. Muligheden for *NF1* bør bl.a. have i mente hos børn med indlæringsvanskeligheder. Når diagnosen foreligger, er det essentielt at etablere et overvågningsprogram med årligt tilsyn hos specialister, der har godt kendskab til sygdoms-

men og patienten. Undersøgelsen bør omfatte huden, nervesystemet, skelettet (inkl. optegnelse af vækstkurver) og det kardiovaskulære system (inkl. måling af blodtryk), palpation af abdomen og urinundersøgelse. Synsundersøgelse er vigtig, specielt hos småbørn, pga. risikoen for opticusgliom. Man bør være opmærksom på »trivielle« nyttilkomne symptomer, eksempelvis bør hovedpine give mistanke om tumor i centralnervesystemet. Patientens egen opmærksomhed på nyopståede symptomer bør indskræpes, f.eks. kan progression til MPNST overses, fordi patienten er vant til hyppig fremkomst af nye »knuder«. Der bør hos børn lægges stor vægt på udviklingsmæssige aspekter, og andre faggrupper bør inddrages (f.eks. neuropsykologer og fysioterapeuter).

Et andet essentielt element i profylaksen er genetisk rådgivning [38]. Ved familiære mutationer er risikoen for overførelse til næste generation 50%. Prænatal diagnostik kan foretages, hvis mutationen er karakteriseret molekylært, eller koblingen til genetiske markører er bestemt. Har den afficerede forælder mosaicisme, er risikoen ukendt, men kan regnes for lav (< 1%), hvis der ikke er tydelige kliniske tegn. Kapaciteten af DNA-sekventerings-metoderne er under hastig udvikling, hvilket formentlig snart vil lette NF1-diagnostikken. Ved påvisning af en sygdomsallel må vanskeligheden ved at forudsige sygdoms forløb dog understreges.

NF1 kan ikke kureres. Behandlingen af NF1-relaterede tumorer er primært baseret på kirurgi og radioterapi [4]. Kognitive deficit kan modvirkes bl.a. med adfærdsterapi og methylphenidat. Indlæringsvanskelighederne behandles efter sædvanlige retningsslinjer. I øvrigt må der henvises til relevante specialister afhængigt af de specifikke manifestationer.

PERSPEKTIVER

Der er mange prækliniske og kliniske forsøg under udførelse, baseret på den forbedrede indsigt i de molekylære patomekanismer. Ud over c-kit-antagonister og andre mastcellehæmmere testes hæmmere af vækstoffaktorreceptorer, fosfatidylinositol 3-kinase, *mammalian target of rapamycin* og øvrige komponenter i NF1-reguleret signalering (Figur 2). De foreløbige resultater er blandede [33, 39]. Højdosisebivirkninger og tumorresistens vil måske nødvendiggøre kombinationsbehandling. En vigtig erfaring er, at behandlingsresponsen afhænger af patogenesen; f.eks. responderer sporadisk GIST bedre på imatinib end GIST, der forekommer i relation til NF1. Det skyldes forskellige genetiske mekanismer bag udviklingen af tumor i de to situationer.

Hvad angår de kognitive deficit er effekten af GABA-antagonister hos forsøgsdyr nævnt. Statiner, der hæmmer forankringen af Ras-proteinet i plasmamembranen (Figur 2), er afprøvet i kliniske forsøg. Effekten synes foreløbig at være beskedent, idet enkelte funktioner dog muligvis bedres ved behandlingen [39, 40]. Andre Ras-hæmmere vil måske vise sig at være mere effektive.

Udviklingen af nye behandlingsmetoder sigter primært mod at modvirke dysregulation af Ras-signaleren forårsaget af tab af NF1-proteinets GAP-relaterede domæne. Dette domæne udgør imidlertid kun ca. 10% af NF1's primære struktur. Proteinet har utvivlsomt andre molekylære funktioner/interaktioner, der er af betydning for både tumorbiologi og kognition. Fortsatte basalvidenskabelige studier giver derfor håb om nye terapeutiske angrebsvinkler.

KORRESPONDANCE: Ole Kjærulff, Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

ANTAGET: 3. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 12. december 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Vi takker Sven Asger Sørensen for værdifulde kommentarer til manuskriptet og DermAtlas for tilladelse til anvendelse af fotos.

LITTERATUR

1. Ferner RE. The neurofibromatosis. *Pract Neurol* 2010;10:82-93.
2. Alford RL, Sutton VR. *Medical genetics in the clinical practice of ORL*. Basel: Karger, 2011.
3. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL et al. NIH conference. *Ann Intern Med* 1990;113:39-52.
4. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
5. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM et al. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 2011;178:1932-9.
6. Legendre CM, Charpentier-Cote C, Drouin R et al. Neurofibromatosis type 1 and the "elephant man's" disease: the confusion persists: an ethnographic study. *PLoS One* 2011;6:e16409.
7. Evans DG, Baser ME, McGaughran J et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311-4.
8. Walker L, Thompson D, Easton D et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer* 2006;95:233-8.
9. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1986;314:1010-5.
10. Shilyansky C, Lee YS, Silva AJ. Molecular and cellular mechanisms of learning disabilities: a focus on NF1. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:221-43.



FAKTABOKS

Neurofibromatose 1 (NF1) er en monogent arvelig sygdom, der er karakteriseret ved kutane hyperpigmenteringer og neurofibromer.

Kognitive defekter og indlæringsproblemer ses hyppigt ved NF1, der også disponerer til forskellige cancerformer, særligt gliomer og maligne perifere nerveskedetumorer.

NF1 nedarves autosomt dominant og skyldes mutationer i *NF1*-genet, der koder for tumorsuppressoren neurofibromin.

Neurofibromin hæmmer aktivering af Ras-guanosintrifosfatase, der via Ras/mitogenaktiveret proteinkinase- og fosfatidylinositol 3-kinase /Akt-signalvejene overfører signaler fra vækstfaktorer til cellekernen, der kontrollerer genernes aktivitet.

En hyperintensiv vækstoffaktorsignalering mellem nullizygote (*NF1*-/-) schwannske celler og heterozygote (*NF1*+/-) mastceller spiller en vigtig rolle i patogenesen ved NF1.

Igangværende kliniske og prækliniske afprøvninger af farmaka rettet mod forøget aktivitet i de signalveje, der normalt hæmmes af neurofibromin, giver håb om snarlige forbedringer i behandlingen af NF1.

11. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001;68:1110-8.
12. Huson SM, Compston DA, Clark P et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989;26:704-11.
13. Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N et al. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet* 2009;46:425-30.
14. Easton DF, Ponder MA, Huson SM et al. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53:305-13.
15. Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: a model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* 1999;89:7-13.
16. Roth TM, Petty EM, Barald KF. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1624-33.
17. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996;66:7-10.
18. Overdiek A, Winner U, Mayatepek E et al. Schwann cells from human neurofibromas show increased proliferation rates under the influence of progesterone. *Pediatr Res* 2008;64:40-3.
19. Lammert M, Mautner VF, Kluwe L. Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? *BMC Cancer* 2005;5:16.
20. Daston MM, Scrabble H, Nordlund M et al. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992;8:415-28.
21. Tidyman WE, Rauken KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:230-6.
22. Tong J, Hannan F, Zhu Y et al. Neurofibromin regulates G protein-stimulated adenylyl cyclase activity. *Nat Neurosci* 2002;5:95-6.
23. Hannan F, Ho I, Tong JJ et al. Effect of neurofibromatosis type I mutations on a novel pathway for adenylyl cyclase activation requiring neurofibromin and Ras. *Hum Mol Genet* 2006;15:1087-98.
24. The I, Hannigan GE, Cowley GS et al. Rescue of a Drosophila NF1 mutant phenotype by protein kinase A. *Science* 1997;276:791-4.
25. Dasgupta B, Dugan LL, Gutmann DH. The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. *J Neurosci* 2003;23:8949-54.
26. Lin YL, Lei YT, Hong CJ et al. Syndecan-2 induces filopodia and dendritic spine formation via the neurofibromin-PKA-Ena/VASP pathway. *J Cell Biol* 2007;177:829-41.
27. Carroll SL, Ratner N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008;56:1590-605.
28. Parrinello S, Lloyd AC. Neurofibroma development in NF1 – insights into tumour initiation. *Trends Cell Biol* 2009;19:395-403.
29. Parrinello S, Noon LA, Harrisingh MC et al. NF1 loss disrupts Schwann cell-axonal interactions: a novel role for semaphorin 4F. *Genes Dev* 2008;22:3335-48.
30. Haneline LS, Li X, Ciccone SL et al. Retroviral-mediated expression of recombinant Fancx enhances the repopulating ability of Fancx-/- hematopoietic stem cells and decreases the risk of clonal evolution. *Blood* 2003;101:1299-307.
31. Yang FC, Ingram DA, Chen S et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing NF1+/- – and c-kit-dependent bone marrow. *Cell* 2008;135:437-48.
32. De Raedt T, Maertens O, Chmara M et al. Somatic loss of wild type NF1 allele in neurofibromas: comparison of NF1 microdeletion and non-microdeletion patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:893-904.
33. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010;28:E8.
34. Holtkamp N, Atallah I, Okuducu AF et al. MMP-13 and p53 in the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neoplasia* 2007;9:671-7.
35. Gregorian C, Nakashima J, Dry SM et al. PTEN dosage is essential for neurofibroma development and malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19479-84.
36. Costa RM, Federov NB, Kogan JH et al. Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature* 2002;415:526-30.
37. Cui Y, Costa RM, Murphy GG et al. Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning. *Cell* 2008;135:549-60.
38. Radtke HB, Sebold CD, Allison C et al. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16:387-407.
39. Huson SM, Acosta MT, Belzberg AJ et al. Back to the future: proceedings from the 2010 NF Conference. *Am J Med Genet A* 2011;155:307-21.
40. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:287-94.

Methylphenidatinduceret ST-elevations-myokardieinfarkt

Martin Huth Ruwald¹, Anne-Christine Huth Ruwald² & Niels Tønder³

Antallet af patienter med diagnosen *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD) er stigende i Danmark, ligesom forbruget af methylphenidat er [1]. Methylphenidat er en centralstimulans, der via hæmning af monoamintransportsystemet øger niveauet af dopamin og noradrenalin i hjernen. Det anvendes primært til behandling af patienter med ADHD. I denne kasuistik beskrives et tilfælde af udbredt myokardieskade over flere indlæggelser, formentlig forårsaget af koronarspasme fremkaldt af methylphenidat. Koronarspasmer er en vigtig årsag til myokardieskæmi, som kan føre til akut myokardieinfarkt, ventrikulære arytmier og pludselig død [2].

De patofysiologiske mekanismer, der medfører koronarspasmer, er ikke fuldt forstået. Tonus i koronararbejdet varierer normalt via fysiologiske mekanis-

mer, men graden af vasokonstriktion kan variere fra komplet okklusion til minimal sammentrækning. De anginøse smerter varierer ligeledes, men opstår, når myokardiets iltkrav overstiger tilbuddet.

Kendte udløsende årsager til koronarspasmer er hyperventilation, kokain, tobak, acetylcholin, histamin og serotonin.

SYGEHISTORIE

En 20-årig mand blev indlagt akut på en koronarafdeling med tre dage varende trykkende brystsmerter uden udstråling. Et elektrokardiogram (ekg) (**Figur 1**) viste 1½ mm ST-elevation i II, III og AVF og tropoin T på 0,057 mikrogram/l stigende til 0,127 mikrogram/l (referenceværdi < 0,030 mikrogram/l). Ved indlæggelsen var patienten i behandling med

KASUISTIK

- 1) Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital
- 2) Medicinsk Afdeling M, Glostrup Hospital
- 3) Kardiologisk-enderokrinologisk Afdeling, Hillerød Hospital