

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 adenylyl 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 Ruwald<sup>1</sup>, Anne-Christine Huth Ruwald<sup>2</sup> & Niels Tønder<sup>3</sup>

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

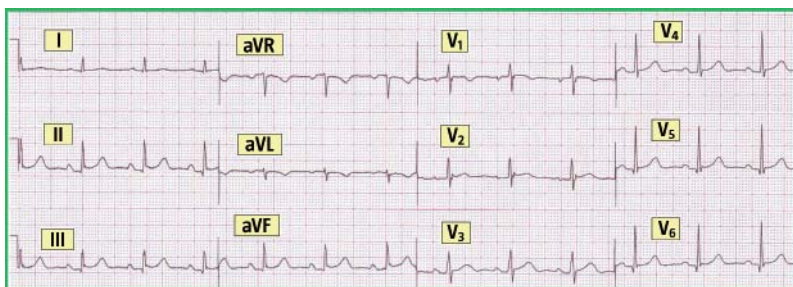
En 20-årig mand blev indlagt akut på en koronarafdeling med tre dage varende trykkende brystmerter uden udstråling. Et elektrokardiogram (ekg) (**Figur 1**) viste 1½ mm ST-elevation i II, III og AVF og tropoin T på 0,057 mikrogram/l stigende til 0,127 mikrogram/l (referenceværdi < 0,030 mikrogram/l).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


 FIGUR 1

Elektrokardiogram viser 1½ mm ST-elevation i II, III og AVF.



methylphenidat 10 mg en gang dagligt. Han havde ingen kardielle risikofaktorer. Patienten forlangte at blive udskrevet, inden han blev færdigudredt og -behandlet.

Ved gennemgang af journalen fandt man, at patienten siden 15-års-alderen havde haft et tiltagende misbrug af hash, kokain, amfetamin og ecstasy, men at han var ophørt med dette misbrug to år tidligere. På samme tidspunkt var han blevet sat i methylphenidatbehandling på mistanke om, at han havde ADHD. Han havde i løbet af fem måneder forud for denne indlæggelse været indlagt fire gange på to forskellige hospitaler. Første gang blev han indlagt med forgiftning med methylphenidat (600 mg) og chlorprothixen og de tre efterfølgende gange med brystsmarter, angiveligt uden at han havde taget en overdosis af methylphenidat.

Ved første indlæggelse blev ekg beskrevet med insignifikante 1 mm ST-elevationer i V4-V5 og ½ mm i II og III. Han havde under hele indlæggelsen klaget over stikkende smerter i hele kroppen.

Ved anden indlæggelse to måneder senere havde patienten brystsmarter, og ekg viste forandringer i form af ST-elevationer i II, AVF og V4-V6 med senere t-taks-inversion og forhøjede koronarmarkører troponin T 0,47 mikrogram/l og kreatinkinase-myocardial band 29,9 mikrogram/l (referenceniveau < 7 mikrogram/l) normaliseret over fire dage. Der blev foretaget koronararteriografi (KAG), som ikke viste stenoser. Ekkokardiografi viste en uddrivningsfraktion på 45-50%; en evt. regional hypokinesi er ikke beskrevet. Patienten blev udskrevet med diagnosen perimyokarditis. C-reaktivt protein var ved indlæggelsen mellem 4 og 7 mg/l, og patienten var afebril. Han blev indlagt yderligere to gange med diffuse brystsmarter, hvor man havde mistanke om henholdsvis lungeemboli og kronisk obstruktiv lungesygdom i eksacerbation. Der blev ikke taget koronarmarkører ved disse indlæggelser.

## DISKUSSION

Forbruget af methylphenidat er stigende i Danmark og bruges bl.a. ved diagnosen ADHD.

Der er i litteraturen beskrevet både et tilfælde af akut myokardieinfarkt induceret af methylphenidat [3], og tilfælde af akut hjertesvigt og hjertestop [4, 5]. I dette tilfælde fik patienten efter KAG ved anden indlæggelse diagnosen perimyokarditis, men normale infektionstal samt fravær af febrilia og forudgående infektion taler imod denne diagnose. Set i sammenhæng med resten af sygehistorien er det mest sandsynligt, at der er en sammenhæng mellem akut methylphenidatforgiftning og myokardieskade, og også at der er en sammenhæng mellem langvarigt forbrug af methylphenidat i terapeutiske doser og myokardieskade. Samtidig kan man på trods af patientens oplysninger om ophør af misbrug ikke med sikkerhed afvise misbrug som medvirkende årsag.

Man bør således være opmærksom på, at selv patienter, der er i stabil behandling med methylphenidat, kan få brystsmarter og myokardieskade. Hos yngre mennesker, der indlægges med brystsmarter, bør man derfor ud over de klassiske risikofaktorer også spørge til brug og evt. misbrug af methylphenidat.

Den akutte behandling er som hos alle patienter, hvor der er mistanke om akut myokardieinfarkt. Men ved formodet methylphenidatinduceret koronarspasme bør man ydermere iværksætte kardilaterende behandling, f.eks. med nitroglycerin eller calciumantagonister.

**KORRESPONDANCE:** Martin Huth Ruwald, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: mruwald@hotmail.com

**ANTAGET:** 27. maj 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 1. august 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Lægemiddelstyrelsen. Mere end tidobling i antallet af personer i behandling med medicin mod ADHD på ti år. [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk) (14. jan 2011).
2. Stern S, Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 Update. *Circulation* 2009;119:2531-4.
3. Thompson J, Thompson JR. Acute myocardial infarction related to methylphenidate for adult attention deficit disorder. *J Emerg Med* 2010;38:18-21.
4. Daly MW, Custer G, McLeay PD. Cardiac arrest with pulseless electrical activity associated with methylphenidate in an adolescent with a normal baseline echocardiogram. *Pharmacotherapy* 2008;11:1311-4.
5. Lægemiddelstyrelsen. Nyt om bivirkninger, 16. december 2010. [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk) (6. dec 2010).