

Verhoogde concentraties metanefrines in urine bij methylfenidaat gebruik kan leiden tot verdenking feochromocytoom

W.H. MAN^{1*}, C.E.C. HAGEN², J.P.M. WIELDERS³ en M.M. MALINGRÉ¹

Verhoogde catecholaminen en metanefrines in bloed of urine zijn een kenmerk van een feochromocytoom. De verhoogde catecholaminen kunnen resulteren in aanvalsgewijze hypertensie, palpitations en een verhoogde hartfrequentie.

Wij beschrijven een adipeuze 41-jarige man met ernstige hypertensie. De hypertensie was met medicatie goed onder controle. Als behandeling van ADHD werd gestart met methylfenidaat. De hypertensie verslechterde. Onderzoek toonde verhoogde metanefrine en normmetanefrine concentraties in urine aan. Na staken van methylfenidaat normaliseerden beide metanefrines. Bij hervatten van de methylfenidaat steeg alleen de normmetanefrine concentratie weer boven de normaalwaarde. De bloeddruk veranderde niet.

Gebruik van methylfenidaat en de aanwezigheid van een feochromocytoom kunnen beide leiden tot verhoogde concentraties van metanefrines in de urine. Bij diagnosestelling van een feochromocytoom op basis van catecholamine en metanefrine-waarden moeten naast effecten van voedingscomponenten ook effecten van geneesmiddelen worden uitgesloten.

Trefwoorden: methylfenidaat, Ritalin, Concerta, catecholaminen, metanefrines, feochromocytoom

Methylfenidaat is het middel van eerste keuze bij de behandeling van aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD). Het is een psychostimulans dat de werking van monoamines in het centraal zenuwstelsel versterkt. Monoamines zoals adrenaline, noradrenaline en dopamine behoren tot de catecholaminen en hun concentratie wordt onder invloed van methylfenidaat verhoogd (1, 2). Een feochromocytoom is een tumor die zich veelal manifesteert in de chromaffine cellen van het bijniermerg. Kenmerkend aan deze tumor is de verhoogde productie van catecholaminen (en hun metaboliëten metanefrines). De verhoogde catecholaminen kunnen resulteren in aanvalsgewijze hypertensie, palpitations en een verhoogde hartfrequentie (3). Aangezien een feochromocytoom en gebruik van methylfenidaat beide kunnen leiden tot een stijging

van catecholaminen en hun metaboliëten metanefrines in de urine, kan een diagnostische verwarring ontstaan. Wij beschrijven een hypertensieve patiënt onder behandeling met methylfenidaat bij wie er verhoogde concentraties van metanefrines in de urine werden aangetroffen.

Ziektegeschiedenis

Patiënt A is een 41-jarige niet zieke, adipeuze man (gewicht: 120 kg; lengte: 1.88m) die verschillende malen op de polikliniek interne geneeskunde gezien werd in verband met hypertensie. Hij was hiervoor reeds onder behandeling van de huisarts. De bloeddruk bij presentatie bedroeg 201/103mmHg. Antihypertensief beleid was destijds ingezet met metoprolol / hydrochloorthiazide 1dd 100/12,5 mg, waarop de bloeddruk daalde (134/73mmHg). In dezelfde periode werd door de psychiater gestart met methylfenidaat (Concerta 1dd 27 mg) in verband met ADHD. Dit leek weer een negatief effect op de bloeddruk te hebben (150/100mmHg), waardoor antihypertensief beleid werd uitgebreid met doxazosine 1dd 8 mg en fosinopril 1dd 20 mg. Desondanks hield de hypertensie aan (145/89mmHg) en werd de oorzaak gezocht in een mogelijke secundaire hypertensie.

Bij screenend laboratoriumonderzoek werden te hoge metanefrines gemeten in de 24-uurs urine: metanefrine 5373 nmol/24u (referentiewaarde < 1620 nmol/24u); normmetanefrine 3026 nmol/24u (referentiewaarde < 2130 nmol/24u). (referentiewaarden volgens bijsluiters kit, gebaseerd op L. Thomas. Clinical Laboratory Diagnostics 1998). 24-uurs urinewaarden van adrenaline, noradrenaline en dopamine (respectievelijk 27, 513 en 1390 nmol/24 uur) waren binnen de referentiewaarden die worden gehanteerd in het Meander Medisch Centrum (referentiewaarden respectievelijk 6-99, 65-633 en 390-3010 nmol/24 uur).

Methylfenidaat werd gedurende drie maanden gestaakt, waarop de metanefrine waarden in de 24-uurs urine volledig normaliseerden: metanefrine 608 nmol/24u; normmetanefrine 2065 nmol/24u. De bloeddruk was op dat moment onder controle (134/77 mm Hg).

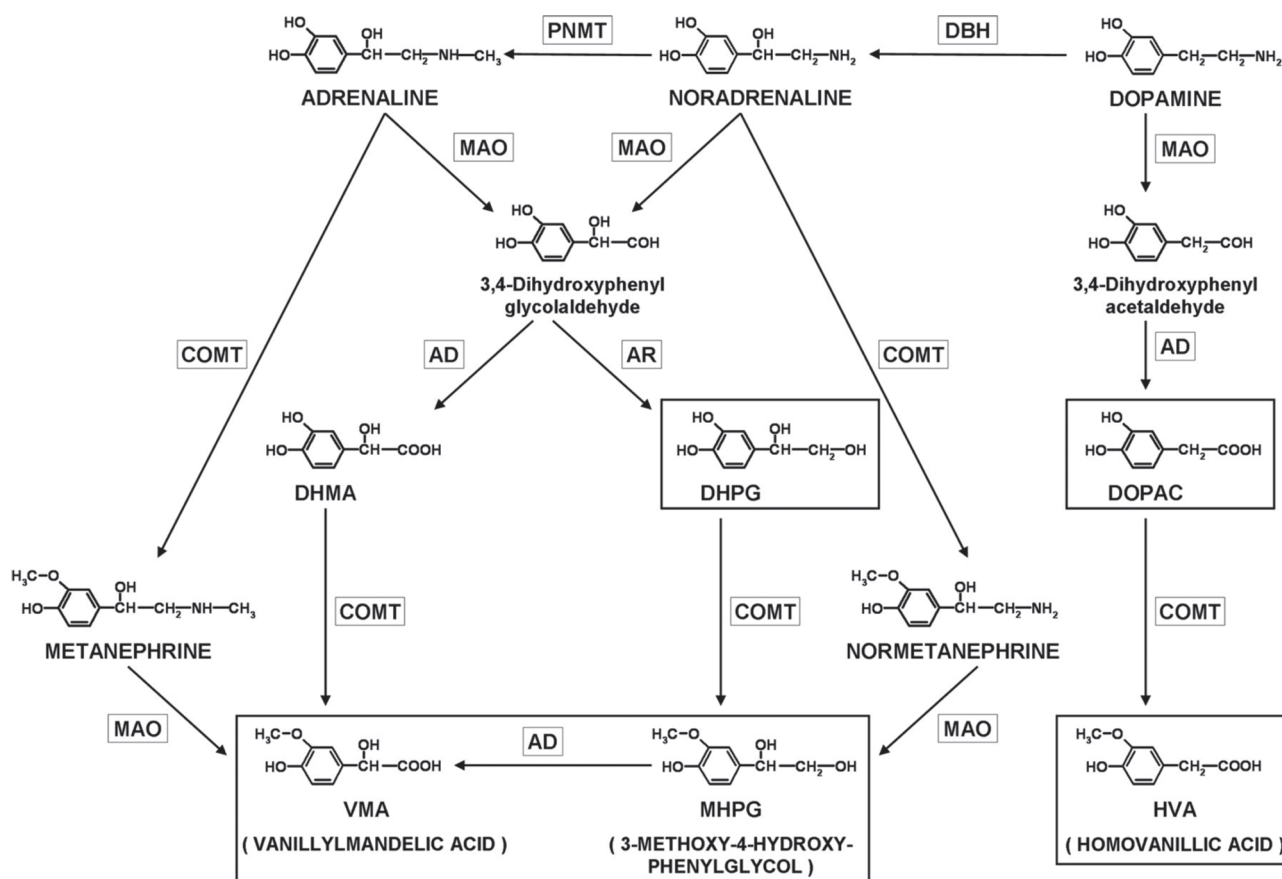
Na het hervatten van de methylfenidaat oversteeg de normmetanefrine uitscheiding (2739 nmol/24u) opnieuw de bovengrens van onze normaalwaarde, terwijl de metanefrine uitscheiding (636 nmol/24u) binnen de referentiewaarden was. De hypertensie van de patiënt was op dat moment steeds goed onder controle. Tijdens de laatste controle op de polikliniek was zijn hypertensie eveneens onder controle; besloten werd

Meander Medisch Centrum, Ziekenhuisapotheek¹, Interne Geneeskunde² en Klinische Chemie³

Correspondentie en huidig adres*: Dhr. W.H. Man, MSc, Ziekenhuisapotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

E-mail: w.man@umcutrecht.nl

Figuur 1. De belangrijkste metabole routes van catecholamine metabolisme (10).



om de methylfenidaat te continueren en de controles verder over te laten aan de huisarts.

Beschouwing

Methylfenidaat is verwant aan de amfetaminen en oefent een stimulerend effect uit op het striatum in het centraal zenuwstelsel (1). Via de serotonine, noradrenaline en vooral de dopamine transportereiwitten potentieert methylfenidaat de monoaminerge transmissie (4). Door binding aan de presynaptische dopaminetransporter, waar de presynaptische heropname van dopamine wordt geblokkeerd, stijgt de hoeveelheid monoamines in de synapsspleet (4). Daarnaast stimuleert methylfenidaat de afgifte van opgeslagen dopamine in presynaptische vesikels van een zenuwuiteinde (4). Naast dopaminerge transmissie lijkt methylfenidaat ook de noradrenerge transmissie te beïnvloeden. Bij gebruikers van methylfenidaat zijn verhoogde noradrenaline plasmaspiegels gevonden en verhoogde adrenaline en metanefrine urine concentraties (2). Hier is echter weinig over bekend aangezien de meeste klinische studies zich hebben gericht op het dopaminerge systeem in kader van de indicatie ADHD (4).

Het feochromocytoom is een zeldzame tumor die catecholaminen produceert. In figuur 1 zijn de belangrijkste metabole routes hiervan weergegeven. In een feochromocytoom zijn de enzymen die de synthese van catecholaminen katalyseren in verhoogde concentratie aanwezig terwijl enzymen die betrokken zijn bij de afbraak in verlaagde concentratie aanwezig zijn; beide

aspecten resulteren in verhoogde opslag en afgifte van catecholaminen (5). Als gevolg van deze overproductie ontstaan specifieke symptomen waarvan aanvalsgewijze hypertensie met hoofdpijn, transpiratie en hartkloppingen de meest kenmerkende zijn (3, 6). Onderzoek bij vermoeden op een feochromocytoom vindt onder meer plaats door het meten van catecholaminen en metanefrines in bloed en/of urine. Catecholaminen worden tijdens aanvallen geproduceerd, vandaar het beleid om op drie achtereenvolgende dagen urine te verzamelen. Metanefrines daarentegen worden continu geproduceerd en kunnen derhalve op ieder moment worden bepaald. Bepaling van metanefrines in 24-uurs urine is dan ook momenteel de aanbevolen keuze (5).

Onze patiënt had een moeilijk te behandelen hypertensie na het starten van methylfenidaat. Daarom werd diagnostiek ingezet naar catecholaminen en metanefrines. De metanefrine waarden in de 24-uurs urine bleken verhoogd, welke vervolgens weer normaliseerden na staken van de methylfenidaat. Na hervatten van methylfenidaat werd weer een verhoogde normetanefrine aangetroffen. Hiermee is een feochromocytoom uiterst onwaarschijnlijk geworden en is de oorzaak te zoeken bij de methylfenidaat. Of de verhoogde bloeddruk door deze verhoogde spiegels veroorzaakt werd, valt te betwijfelen omdat de bloeddrukregulatie steeds goed was en staken en hervatten van de methylfenidaat geen significante invloed had op de bloeddruk.

Het effect van methylfenidaat op de catecholamine/metanefrine concentraties is tot nu toe slechts 2 maal

in de internationale literatuur beschreven (2, 6). Met het beschrijven van onze casus willen wij het effect van methylfenidaat op de metanefrine concentraties en de diagnostische verwarring die daardoor kan ontstaan onder de aandacht brengen. Traditioneel is bekend dat voedingscomponenten zoals koffie, bananen en walnoten kunnen leiden tot verhoogde catecholamine en/of oncentraties (7). Naast voedingscomponenten kunnen ook bepaalde geneesmiddelen leiden tot verhoogde waarden van catecholaminen. Bekend is dit van onder meer metoclopramide, sympathicomimetica (zoals efedrine, amfetamine, cafeïne en nicotine), monoamine oxidase (MAO) remmers, serotonine-norepinefrine heropnameremmers (venlafaxine), selectieve serotonine heropnameremmers en tricyclische antidepressiva (8, 9). Uiteraard kan therapeutisch gebruik van catecholaminen ook zorgen voor verhoogde catecholamine waarden (8). Het veelvuldig toegepaste methylfenidaat kan nu worden toegevoegd aan de lijst van reeds bekende geneesmiddelen die de metanefrine waarden verhogen.

Referenties

1. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3 Suppl 2): S46-53.
2. Elia J, Borchering BG, Potter WZ, Mefford IN, Rapoport JL, Keysor CS. Stimulant drug treatment of hyperactivity: biochemical correlates. *Clin Pharmacol Therap*. 1990; 48(1): 57-66.
3. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens*. 2002; 4(1): 62-72.
4. Scahill L, Carroll D, Burke K. Methylphenidate: mechanism of action and clinical update. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2004; 17(2): 85-86.
5. Lips CJ, Struyvenberg A, van Rijn HJ, van Rijk PP, Ionescu TI, van Vroonhoven TJ. Pheochromocytoma; current viewpoints on diagnosis and therapy. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991; 135(5): 166-171.
6. Zemetkin AJ, Karoum F, Linnoila M, Rapoport JL, Brown GL, Chuang LW, et al. Stimulants, urinary catecholamines, and indoleamines in hyperactivity. A comparison of methylphenidate and dextroamphetamine. *Arch Gen Psych*. 1985; 42(3): 251-255.
7. Kema IP, Schellings AM, Meiborg G, Hoppenbrouwers CJ, Muskiet FA. Influence of a serotonin- and dopamine-rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites. *Clin Chem*. 1992; 38(9): 1730-1736.
8. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma--don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med*. 2011; 364(23): 2268-2270.
9. Pheochromocytoma unmasked by drug therapy. *Prescribe Int*. 2003; 12(67): 181-182.
10. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev*. 2009; 89(2): 535-606.

Summary

Man WH, Hagen CEC, Wielders JPM, Malingré MM. Increased urinary levels of metanephrines with methylphenidate use can lead to suspicion of a pheochromocytoma. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2014; 39: 34-36.

Increased catecholamine and metanephrine levels in urine and blood are characteristic features of a pheochromocytoma. These increased levels of catecholamines can result in hypertension, palpitations and an increased heart rate.

We describe a 41-year old obese man with severe hypertension. He was treated successfully with antihypertensive drugs. For treatment of ADHD methylphenidate was started. The hypertension deteriorated. Laboratory tests showed increased urinary metanephrine and normetanephrine levels. After withdrawal of methylphenidate metanephrine levels normalized. After restart of methylphenidate, only normetanephrine levels increased again. The blood pressure did not change.

Use of methylphenidate and a pheochromocytoma can both result in increased urinary levels of metanephrines. In the diagnostic pathway for pheochromocytoma based on catecholamine and metanephrine-levels, next to effects of dietary components, also effects of medication should be excluded.

Keywords: methylphenidate, Ritalin, Concerta, catecholamines, metanephrines, pheochromocytoma