

ATYPICKÝ OBRAZ NEUROLEPTICKÉHO MALIGNÍHO SYNDROMU

MUDr. Martin Hýža, MUDr. Vlasta Hanušková

Psychiatrická léčebna Opava

Uvedená kazuistika se věnuje rozboru atypického obrazu a průběhu neuroleptického maligního syndromu. Atypičnost spočívala v neúplně vyjádřených příznacích s absencí tremoru, kolísání vegetativních funkcí a febrilií. K plnému vyjádření extrapyramidového syndromu došlo pozvolna v průběhu cca 1 týdne, zároveň s uzavřením ORL diagnózy flegmona submandibulární krajiny. NMS jsme léčili aktivně infuzemi dantrolenu a denní aplikací elektrokonvulzivní terapie (ECT) s uspokoјivým efektem, po 10 konvulzích jsme museli přerušit pro mohutný vzestup myoglobinémie. Diskutovány jsou možné příčiny. Ze zkušeností vyplývá zásadní postavení ECT v terapeutických postupech.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 6: 297–299

Úvod

Neuroleptický maligní syndrom je vzácnou a obávanou klinickou jednotkou s incidencí okolo 0,2% (1), jež je i dnes zatížena mortalitou 15–25% (7) a popsána byla jako komplikace léčby všemi známými antipsychotiky. Poprvé byl popsán v roce 1968 Delayem a Denikerem (11) a nejvyšší výskyt byl pozorován v 80. letech minulého století v souvislosti s frekventním užíváním vysoce incizivního haloperidolu. S nárůstem oblíbenosti atypických AP jeho prevalence poklesla. Incizivní preparáty však mají i dnes své místo v terapeutických rozvahách, a proto je nutno na tento nežádoucí účinek myslet a stále si jej připomínat.

Skutečnost, že se vyskytuje v mnoha variacích klinického a laboratorního obrazu i průběhu (6), ještě znesnadňuje již tak obtížné diagnostické úvahy. Jednu z takových variací popisujeme.

Vlastní případ

V říjnu loňského roku jsme přijali k první psychiatrické hospitalizaci 30letou pacientku.

K anamnéze: je nejmladší ze 4 sourozenců, otec léčen pro psychotickou poruchu, tč. kompenzován. Dle rodiny trpí epilepsií typu grand mal, jinak je bez závažnějších somatických onemocnění, bez pravidelné medikace – předepisovanou Zyprexu nebere. Je vdaná, má 2 dcery 5 a 11 let, bydlí s rodinou v rodinném domě. Vyšla ze 7. třídy základní školy, po mateřské dovolené pracovala jako zahradnice, nyní je nezaměstnaná v evidenci ÚP. Dle rodiny zvýšeně holduje alkoholu všech druhů, pacientka sama toto popírá.

V psychiatrické ambulanci je léčena od roku 2004, zprvu pro poruchy chování v rámci lehké mentální retardace, od února 2005 pak začíná popis psychotické produkce – chodí zanedbaná, mluví z cesty, má pocity pronásledování a ubližování. Slyší hlasy, nadávky. Již tehdy byla indikována k převozu do psychiatrické léčebny, což se však nepodařilo zrealizovat. K příští kontrole přichází až v říjnu v doprovodu otce, který referuje o dalším zhoršení stavu: bezdůvodně bije dě-

ti, je nebezpečná, nestará se o domácnost, v noci se toulá. Odeslána s diagnózou F23, diferenciálně diagnosticky zvažovány jednotky F20,0; F10,5; F06,2.

Při vstupním vyšetření byla v mírném polékovém útlumu, odpovídala kuse, inkoherentně, měla naslouchací postoje a zárazy, paranoidní nastavení bez systemizovaného bludu. Emotivita byla oploštělá, osobnost jevila známky defektu. Diagnostikována jako paranoidní schizofrenie s postpsychotickým defektem a lehká mentální retardace.

Byla přijata na uzavřené oddělení, nasazen opět olanzapin 15 mg pro die spolu s malou dávkou klonazepamu. Pozorovali jsme snahu o dissimulaci, ale pacientka byla jinak klidná, difuzně paranoidní, bez nosognóze. Kvůli informacím o nespoupráci v psychiatrické ambulanci jsme plánovali nasazení depotního preparátu, 12. den pobytu byla tedy terapie změněna z olanzapinu na flupentixol 6 mg pro die, 16. den jsme pak aplikovali první injekci flupentixol dekanóátu 20 mg intramuskulárně.

Psychologické vyšetření k invalidizaci (17. den) uzavírá: Intelkt v pásnu defektu, osobnost formovaná na encefalopatickém terénu, stažení v interpersonální sféře, myšlení ulpívavé. V prožívání je úzkostná tenze a nejistota. Osobnostní struktura nedovoluje samostatnou práceschopnost. Narušen je kontakt s realitou.

20. den pobytu si stěžovala na nevolnost a slabost, zvracela. Objektivně byla apatická, hypomimická, afebrilní. Povšechná svalová ztuhlost. Prostým fyzikálním vyšetřením příčina nenalezena. O dva dny později teplota stoupla na 38,8 °C, pacientka si stěžovala na bolesti v krku a produktivní kašel. Za mandibulou palpačně zvětšené uzliny, nasazena antibiotika. Stále v rigidním držení těla, svalový tonus zvýšený. Teploty nadále v mezích subfebrilií. 24. den bylo provedeno první interní konzilium, úvahy o uroinfektu nebo gastroenteritidě se po nález elevace transamináz v séru přiklány k infekční mononukleóze či hepatitidě, neurolog konstatoval extrapyra-

midový syndrom vs polékový syndrom s dominující hypertonií masseterů (27. den). Nasadili jsme infuzní terapii s guaifenezinem.

28. den byla odeslána na ORL konzilium, kde bylo provedeno akutní CT horních cest dýchacích, poté uzavřeno jako phlegmona colli reg. submandibularis et radialis linguae. Na terapii antibiotiky v dalších dnech regrese nálezů. Mezitím jsme pracovně uzavřeli jako NMS s atypickým průběhem a nasadili jsme bromokriptin 10 mg pro die. Akutní CT mozku nenalezlo patologické změny, infekční konzilium tč. neprokázalo neuroinfekt (likvorologické vyšetření cytologické a biochemické negativní).

31. den pobytu zahájena ECT, aplikována denně. 36. den již máme k dispozici dantrolen, aplikovali jsme jej ve 2 kúrách po 12 ampulích. Rigidita se vždy po infuzi zmírňovala, celkově jsme pozorovali první zlepšení, na povrch vyplouvaly psychotické příznaky – paranoidita a naslouchací postoje. Proto jsme nasadili quetiapin 25 mg na večer, v kombinaci s bromokriptinem 10 mg, guaifenezinem 1200 mg a alprazolamem 6 mg pro die, pokračovali jsme též v antibiotické terapii. 44. den se vytvořily na patách ohraničené nekrózy, zahájen intenzivní antidekubitální program.

48. den pobytu při kontrolních odběrech byla zjištěna hladina myoglobinu 1269 µg/l a CK 9,3 µkat/l. Mohutný vzestup byl potvrzen i v dalším odběru (1509,6), od ECT bylo tedy upuštěno po 10. aplikaci a pro jistotu byl vysazen i quetiapin. V tu dobu byla pacientka již zcela bez extrapyramidové rigidity. Ke konziliárnímu vyšetření přišel revmatolog, všechny ordinované odběry však vyzněly negativně. 50. den pobytu myoglobin výrazně poklesl na 629,7 (tabulka 1). Urea i kreatinin se po celou dobu držely ve fyziologických mezích. Transaminázy byly setrvale elevovány, maximální hodnoty ALT 6,04 a AST 1,65 (43. den). Kalémie byla rovněž po celou dobu ve fyziologickém rozmezí.

V dalších dnech pacientka rehabilitovala za pomoci sestry, k terapii přidány vitaminy skupiny B (B₁,

Tabulka 1. Hodnoty myoglobinu a kreatinkinázy

datum	myoglobin	kreatinkináza
18. 11.	110,1	7,43
20. 11.	120,8	4,3
23. 11.	293,1	16,15
25. 11.	124,7	7,87
30. 11.	117,5	6,92
5. 12.	1269	9,33
6. 12.	1509,6	10,51
7. 12.	629,7	9,77
9. 12.	196	4,04
13. 12.	51,6	1,45
19. 12.	38,1	0,94

Fyziologická rozmezí: myoglobin 0–100 µg/l
kreatinkináza 0,4–2,83 µkat/l

B₆, B₁₂). Ustoupila svalová rigidita, byla živější, ve stále lepším kontaktu s realitou, přijímala per os. Objevily se psychotické příznaky – difúzní paranoidita a úzkostné reakce, suspektní sluchové halucinace. Na naléhavou žádost manžela byla propuštěna na Vánoce domů s tím, že je po svátcích vhodný návrat k nám a doléčení. To se však již kvůli nespolečnosti rodiny nezdařilo, pacientka tedy po 63 dnech ústavní léčby zůstala doma. Propuštěna na terapii: guaifenezin 600 mg, pyridoxin 60 mg a thiamin 150 mg pro die, doporučeno perspektivně opatrně nasadit quetiapin.

Z pozdějšího telefonického kontaktu s ambulantním psychiatrem a praktickým lékařem: Do psychiatrické ambulance nedochází, psychiatr má informace pouze od jejího otce – koncem ledna byla psychicky komponovaná, měla mírné motorické potíže („chodí po špičkách“). Koncem dubna stále poruchy motoriky, navíc začíná mluvit nesrozumitelně, bývá nervózní. Praktický lékař byl několikrát na kontrole v místě bydliště a referuje o sociálně zanedbaném prostředí, pacientka je údajně klidnější než před hospitalizací u nás, ovšem selhává rehabilitace a ošetřování defektů na patách. Rodina je celkově silně paranoidní vůči všem lékařům i sociálním pracovníkům, spolupráce je tedy velmi obtížná. Praktický lékař pacientce předepisuje alprazolam a guaifenezin.

Diskuze

Neuroleptický maligní syndrom je poměrně vzácnou klinickou jednotkou, která zde vykazovala netypický rozvoj a průběh, a proto na ni zpočátku ani nebylo pomýšleno. Typická tetralogie symptomů, popisovaná v literatuře (8), zahrnuje extrapyramidové příznaky, změnu vědomí, zvýšenou teplotu a autonomní nestabilitu společně s laboratorním nálezem zvýšené kreatinkinázy a leukocytózy.

Víme, že NMS vzniká nejčastěji po aplikaci vysokopotentních antipsychotik, a to zejména jejich depotních forem (12), což flupentixol dekanoát zcela splňuje. Rizikové období pro vývoj NMS je u alkoholiků

Tabulka 2. Diagnostická kritéria neuroleptického maligního syndromu (podle Seifertová, 2002, upraveno podle Caroff, 1991)

1. Léčba antipsychotiky během 7 předcházejících dní (2–4 týdny u depotních antipsychotik)
2. Hypertermie > 38 °C
3. Svalová ztuhlost
4. Přítomnost 5 příznaků z následujících:
 - změny psychického stavu
 - tachykardie
 - hypertenze nebo hypotenze
 - tachypnoe nebo hypoxie
 - pocení nebo slinění
 - třes
 - inkontinence
 - zvýšení kreatinfosfokinázy nebo myoglobinurie
 - leukocytóza
 - metabolická acidóza
5. Vyloučení jiných neuropsychiatrických nebo somatických onemocnění

ků v počátku abstinence (zde tedy nejméně 2 týdny), v našem případě však rozhodující úlohu nutno připsat infekci v oblasti krku, zpočátku nerozpoznané. Značně netypický byl průběh onemocnění – nezvykle prolongovaný a mírný, v rozporu s učebnicovými daty o progresi k plnému vyjádření během 24–72 hodin (12). Pacientka jakoby po celou dobu setrvala v prodromálním stadiu s extrapyramidovou rigiditou a lehce zvýšenou kreatinkinázou, naopak bez tremoru a beze změn krevního tlaku a tepu. Febrilní teploty byly naměřeny jen 1× (38,8 °C), nadále byla pacientka subfebrilní. Byla semistuporózní, avšak plně při vědomí. Laboratorně byla přítomna leukocytóza do 15×10⁹/l, ABR v mezích alkalózy až k pH 7,5. Jakmile byl stav správně diagnostikován, byla nasazena adekvátní terapie D2 agonistou bromokriptinem (9) a v tu chvíli jsme též začali shánět dantrolen (10), jenž bohužel v ČR není registrován a je dostupný pouze mimořádným dovozem (balení za 52 tisíc Kč). Jelikož jsme měli k dispozici postupně jen 2 balení po 12 ampulích, podávali jsme vlastně v subterapeutických dávkách 1 ampuli za 6 hodin. Po aplikaci byla vždy vidět promptní reakce ve zmírnění svalové rigidity provázené též subjektivní úlevou.

Kromě dantrolenu byl po celou dobu podáván bromokriptin a mohl se později podílet i na znovuoobjevení se psychotických příznaků; přesto jsme si ho dovolili vysadit až těsně před plánovaným propuštěním. Guaifenezin byl ponechán i do ambulantní léčby.

Infúzní terapie (s B₁, B₆ a Mg) dle rozpisu internistů byla samozřejmostí po celou dobu, kdy povšechná rigidita nedovolovala příjem per os. Od 38. dne byl též podáván dexametazon i. m.

Neobjasněná zůstává zjevná diskrepance mezi mohutně zvýšenou hladinou myoglobinu a jen lehce elevovanou sérovou kreatinkinázou, stejně tak jako se můžeme jen dohadovat, co bylo vůbec příčinou samotné hypermyoglobinémie. Objevila se totiž v době, kdy již extrapyramidová rigidita ustoupila a k poškození svalů tedy nebyl důvod. Spekulovali jsme o možném vlivu sukcinylcholinu (2) či samotné ECT (14) a skutečně myoglobin po přerušení ECT

série poklesl. Vzestup hladin však časově nekoreloval s nasazením ECT (latence 17 dní). Vyloučena není ani analytická chyba – interference metody s podávaným quetiapinem.

Nehledě na tento možný nežádoucí účinek nutno za definitivním odezněním extrapyramidové symptomatiky vidět především efekt série 10 elektrokonvulzí (3, 14), které byly zahájeny ihned po základní stabilizaci zánětlivého procesu.

Pozn.: Myoglobiurie nebyla stanovována z technických důvodů, vzorky by musely být odesílány do laboratoře FNŠP Ostrava. Běžné biochemické vyšetření moči, kde byla bílkovina negativní, myoglobin nezachytí. Cévkovaná moč tmavé barvy však na myoglobinurii ukazovala.

Závěr

Neuroleptický maligní syndrom přináší mnoho otázek, které přesahují problematiku psychiatrie a zasahují do interny, neurologie a anesteziologie. Ve vysvětlení patogeneze se objevují 3 hlavní teorie (4): 1. blokáda centrálních receptorů, 2. primární poškození kosterního svalstva, 3. sympatoadrenální hyperaktivita.

V diferenciální diagnóze NMS musíme vždy zvažovat jiné primární onemocnění, jako je letální katonie, infekce CNS či tetanus, otrava strychninem, tyreotoxická krize a feochromocytom (5).

Na atypicky prolongovaném klinickém průběhu mohla mít podíl počáteční flegmona v oblasti krku, o podobných případech však literatura mlčí. Každopádně bychom se měli vyvarovat nasazování incizivních a depotních preparátů u pacientů s jakoukoliv infekcí, u alkoholiků v časně fázi abstinence, u pacientů dehydratovaných či vyčerpaných, omezených či agitovaných; obezřetnosti je pak třeba u adolescentů, u pacientů s organickým poškozením CNS a s preexistujícími extrapyramidovými poruchami (12). Na možnost NMS nás mají upozornit již prodromální příznaky a z nich zejména extrapyramidové refrakterní k podávání antiparkinsonik. Jakmile již dojde k projevům NMS, je potřeba za konzultace

internisty zajistit základní životní funkce a urychleně přistoupit k farmakologické i aktivní biologické léčbě.

Nečekané problémy přináší též dostupnost doporučených léčiv – dantrolen bývá většinou jen na ARO větších nemocnic a ty nejsou vždy ochotny se o své zásoby podělit, mimořádný dovoz z Německa pak trvá týdny. Snad by nebylo od věci zajistit podobné rezervy v každé psychiatrické léčebně; při nutnosti pravidelné ECT je léčba na somatickém oddělení prakticky nemyslitelná.

Nezbývá než uzavřít, že NMS představuje interdisciplinární problém, jehož hlavní tíha však vždy spočine na bedrech psychiatra. Jeho prvním úkolem je včasná diagnostika, a to při jakkoliv netypickém klinickém obraze.

MUDr. Martin Hýža

Psychiatrická léčebna, Olomoucká 88, 746 01 Opava
e-mail: martin.hyza@seznam.cz

Literatura

1. Andreassen MD, Pedersen S. [Malignant neuroleptic syndrome. A review of epidemiology, risk factors, diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis of MNS] Ugeskr Laeger. 2000 Mar 6; 162 (10): 1366–1370.
2. Bhavé CG, Gadre KC, Gharpure BS. Myoglobinuria following the use of succinylcholine. J Postgrad Med. 1993 Jul-Sep; 39 (3): 157–159.
3. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive Therapy in the Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome. Convuls Ther. 1991; 7 (2): 111–120.
4. Gerbershagen MU, Ito WD, Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. [Malignant neuroleptic syndrome after haloperidol administration] Anaesthesist. 2001 May; 50 (5): 329–332.
5. Hadad E, Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. Eur J Emerg Med. 2003 Jun; 10 (2): 149–154.
6. Hall RC, Appleby B, Hall RC. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. South Med J. 2005 Jan; 98 (1): 114–117.
7. Kasantikul D, Kanchananakhin P. Severe catatonia and neuroleptic malignant syndrome: report of 3 cases. J Med Assoc Thai. 1999 Sep; 82 (9): 942–946.
8. Nyquist OG. [What do we know today about neuroleptic malignant syndrome?] Tidsskr Nor Laegeforen. 1996 Oct 10; 116 (24): 2879–2882.
9. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? Br J Psychiatry. 1992 Jun; 160: 868.
10. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacol Bull. 1991; 27 (3): 381–384.
11. Saunders BP, Trewby PN. The neuroleptic malignant syndrome: a missed diagnosis? Br J Clin Pract. 1993 May-Jun; 47 (3): 170–171.
12. Seifertová D. Maligní neuroleptický syndrom In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (ed.) Psychiatrie. Tigris 2002: 751–756
13. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. Aust N Z J Psychiatry. 1999 Oct; 33 (5): 650–659.
14. Werawatganon T, Kyokong O, Charuluxananan S, Punyavarn S. Muscular injury after succinylcholine and electroconvulsive therapy. Anesth Analg. 2004 Jun; 98 (6): 1674–1675.