

Maligní katatonie u pacienta s nediferencovanou schizofrenií

MUDr. Martin Vereš, prof. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Psychiatrická klinika, FN Brno

Maligní katatonie je vzácné a život ohrožující onemocnění. Současné diagnostické systémy MKN či DSM nedefinují diagnostická kritéria pro maligní katatonii, obecně je definována jako forma katatonie s příznaky autonomní nestability. Bez léčby se jedná o stav s vysokou letalitou, proto včasná diagnostika a léčba je pro prognózu pacienta zcela zásadní. Ze stávajících poznatků je v terapii preferováno použití benzodiazepinů a elektrokonvulzivní terapie. Vzhledem k potenciálním závažným somatickým komplikacím je také nezbytná důsledná monitorace a podpůrná terapie. Tato kazuistika popisuje případ maligní katatonie u pacienta dlouhodobě léčeného s diagnózou nediferencované schizofrenie a krátký přehled současných poznatků o léčbě tohoto onemocnění.

Klíčová slova: maligní katatonie, elektrokonvulzivní terapie, schizofrenie, neuropsychiatrický syndrom.

Malignant catatonia in a patient with undifferentiated schizophrenia

Malignant catatonia is a rare and life-threatening disease. The current ICD or DSM diagnostic systems do not define diagnostic criteria for malignant catatonia, however it is generally defined as a form of catatonia with symptoms of autonomic instability. Without treatment, malignant catatonia carries a high mortality rate, so early diagnosis and treatment is absolutely essential for the patient's prognosis. The preferred therapeutic approach involves the use of benzodiazepines and electroconvulsive therapy, on the other hand, antipsychotic should not be used in treatment of malignant catatonia. Due to the potential for serious somatic complications, consistent monitoring and supportive therapy are also necessary. This case report describes a case of malignant catatonia in a patient previously diagnosed with undifferentiated schizophrenia and a brief summary of current insights into treatment of this condition.

Key words: malignant catatonia, electroconvulsive therapy, schizophrenia, neuropsychiatric syndrome.

Úvod

Katatonie je neuropsychiatrický syndrom, který byl poprvé popsán Karlem Kahlbaumem a později Kraepelinem jako podtyp dementia praecox (1). Navzdory tomu, že v průběhu času začalo být zřejmé, že katatonie není ohraničená schizofrenním spektrem onemocnění, byla oddělena od schizofrenie až v diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch DSM-5. Tam je charakterizována, jako katatonie způsobená

jednou z jiných somatických onemocněním, jako specifický psychotických poruch a poruch nálady nebo jako jinak nespecifikovaný syndrom, což umožňuje katatonii kódovat v rámci jiných psychických poruch např. autismu nebo obsedantně kompulzivní poruchy. Na druhou stranu MKN-10 umožňuje diagnostikovat katatonii jen jako katatonní schizofrenii nebo organickou katatonní poruchu (2). Pro diagnózu katatonní schizofrenie dle MKN-10 musí být

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(2):99-102

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.016>

Článek přijat redakcí: 20. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 15. 4. 2024

MUDr. Martin Vereš

Veres.Martin@fnbrno.cz

splněna obecná kritéria pro schizofrenii a po dobu nejméně dvou týdnů musí převládat jeden nebo více z následujících katatonních projevů: stupor, vzrušení, nástavy, negativismus, rigidita, vosková ohebnost, povelový automatismus. Pro diagnózu organické katatonní poruchy musí být kromě obecných kritérií pro organickou poruchu splněn jeden z následujících fenoménů: stupor nebo negativismus. Dalšími kritérii jsou katatonní vzrušení a rychlé a nepředvídatelné proměny stuporu a vzrušení (3). Změnu přináší nová klasifikace MKN-11, která je více podobná DSM. Katatonii popisuje jako syndrom primárně narušené psychomotoriky se společným výskytem symptomů snížené, zvýšené nebo abnormální psychomotorické aktivity. MKN-11 rozděluje katatonii na tři typy, které jsou kódovány jako samostatné diagnózy: asociovanou s jiným duševním onemocněním, indukovanou psychoaktivní látkou nebo medikací a sekundární katatonní syndrom. Pro diagnózu všech typů katatonie musí být splněna obecná diagnostická kritéria, a to přítomností minimálně tří symptomů, které jsou uvedeny mezi symptomy snížené, zvýšené nebo abnormální psychomotorické aktivity. Tyto symptomy trvají obvykle minimálně několik hodin, je-li však přítomnost příznaků autonomní instability, postačí ke stanovení diagnózy i kratší doba (4). Nová klasifikace MKN definitivně potvrzuje, že katatonie v rámci duševního onemocnění není ohraničena na schizofrenní okruh, ale může se vyskytovat i u poruch nálady či neurovývojových onemocnění např. u poruchy autistického spektra. K diagnostice katatonie lze kromě diagnostických kritérií použít i škály, nejznámější je Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), nicméně ani DSM-5 ani MKN-10 nedefinují diagnostická kritéria pro maligní katatonii (MC). Změnu nepřináší ani MKN-11 (5). Zatímco katatonní syndrom není v klinické praxi až tak zřídka, MC je vzácná a život ohrožující. Jedná se o nejnebezpečnější formu, jenž je definována jako katatonie s příznaky autonomní nestability jako je horečka, tachykardie, hypertenze, diaforéza, elevovaná kreatinkináza, leukocytóza a nízká hladina železa (6).

Vlastní případ

Čteli bychom představili případ 46letého pacienta, který byl na psychiatrii léčen od roku 2003 s diagnózou nediferencované schizofrenie. V anamnéze měl 5x hospitalizaci na psychia-

trickém lůžku (všechny na Psychiatrické klinice LF MU a FN Brno). Již při druhé hospitalizaci v roce 2008 se objevila katatonní symptomatika, v rámci dekompenzace základního onemocnění, stav pacienta byl upraven po terapii olanzapinem. Tentýž rok byl pacient hospitalizován pro primárně depresivní symptomatiku a stav po suicidálním pokusu, během hospitalizace bylo provedeno 13 zákroků elektrokonvulzivní terapie. Předposlední (čtvrtá) hospitalizace se uskutečnila v roce 2014, tehdy v klinickém obraze dominovala hypomanická nálada, tachypsychismus, intermitentní bludná produkce, symbolismy, zárazy v myšlení. Dle ambulantní psychiatricky byla v mezidobí spolupráce s pacientem vcelku dobrá, ovšem místy zaznamenala lékovou noncompliance, ale po domluvě pak pacient léky zase užíval. Od čtvrté hospitalizace uběhlo 7 let a v mezidobí nedocházelo k relapsu psychotické symptomatiky. Nyní byl přijat akutně na doporučení své ambulantní psychiatricky, kam se dostavil v den přijetí pro zhoršení stavu v souvislosti se svévolným snížením medikace. Důvodem bylo, že se pacient týden předtím dozvěděl o zvýšené glykemii a reaktivně si vysadil léky. Poslední medikace se skládala z olanzapinu 20 mg/d, aripiprazolu 15 mg/d a sertralínu 100 mg/d.

Při přijetí byl pacient dezorientován časem, psychomotoricky neklidný, labilní emotivity. V klinickém obraze bylo dále přítomno inkoherentní myšlení, sluchové a zrakové halucinace, paranoidní a religiozní bludná produkce. Při příjmu nebyla explorována katatonní symptomatika vyjma zmíněné excitace. Krátce po přijetí byly provedeny vstupní laboratorní odběry: základní biochemické vyšetření krve, diferenciálního krevního obrazu, biochemie moči a její sediment a EKG. Ty byly kromě lehké elevace magnézie a ALT bez patologie, na EKG byl sinusový rytmus bez známek ischemie. Do medikace byl nasazen injekční olanzapin v dávce 20 mg/d, na 3. den byl převeden na p. o. olanzapin v dávce 30 mg/d, adjuvantně byl ordinován klonazepam v dávce 4 mg/d. Kontrolní plazmatická hladina olanzapinu 8. den po přijetí při dávce 30 mg/d byla 0,11 mg/l, což bylo nad doporučené terapeutické referenční rozmezí, ale pod toxickou koncentrací.

Avšak stejného dne došlo ke zhoršení psychického stavu ve smyslu neklidu až agitovanosti, pacient byl výrazně paranoidní, negativistický,

odmítal medikaci, odmítal příjem stravy, tekutiny přijímal jen ve velmi omezené míře. Nově se v klinickém obraze objevily verbigerace, náznaky stereotypií a krátkého udržování nástav a povelový automatismus. Svalová rigidita, flexibilitas cerea či echomatismy nebyly přítomny. Přechodně byla navýšena dávka klonazepamu na 8 mg/d. Kvůli negativismu pacient intermitentně odmítal medikaci, proto se často kombinovala p. o. a i. m. forma klonazepamu a olanzapinu. Olanzapin byl s i ohledem na plazmatické koncentrace snížen na 20 mg/d. Vzhledem ke klinickému průběhu bylo konstatováno, že dominuje katatonní syndrom, a proto byl pacient připravován k provedení elektrokonvulzivní terapie z vitální indikace. Vzhledem k závažnosti stavu byl pacient přeložen na jednotku intenzivní psychiatrické péče (JIPP). V opakovaných laboratorních odběrech byla zase jen mírná elevace jaterních parametrů (ALT, AST), mírná hyperglykemie a CRP (10,4 mg/l), jinak bylo vyšetření bez patologie, čili pacient byl schopen zahájit ECT. Rovněž byla zaznamenána elevace kreatinkinázy (48, μ t/l), což je typické jak pro NMS, tak pro MC. Nicméně v den plánovaného prvního zákroku se objevily febrilie (do 38,9 °C), jež byly bez odezvy na antipyretika, proto pro vyloučení infekční etiologie byly provedeny opakované odběry, včetně vyšetření moči, vyšetření na covid-19, rtg hrudní dutiny, odběru na stanovení hemokultury a stěru z nosohltanu. V mikrobiologickém nálezu z dutiny ústní, byl zaznamenán *Staphylococcus aureus*, dle konzultace s ATB střediskem to bylo vyhodnoceno jako susp. nosičství, proto antibiotika nebyla nasazena. Vše ostatní bylo s negativním nálezem, proto jsme setrvali v rozhodnutí započít s ECT.

12. den po přijetí byla provedena první elektrokonvulze, v ten samý den byl také z medikace vysazen olanzapin. Vzhledem k antikvulzivnímu účinku benzodiazepinu byl z medikace též vysazen klonazepam, který byl nahrazen midazolamem pro jeho kratší biologický poločas, v dávce 5 mg/d. Při provádění ECT bylo použito bilaterální postavení elektrod, jako východisková intenzita byla použita metoda half age, čili úvodní intenzita byla 20%, zákrok proběhl bez komplikací. Nicméně docházelo k další progresi stavu, v klinickém nálezu byl nadále přítomen závažný katatonní syndrom s mutismem, nástavami, povelovým automatismem a přechodnými obdobími neklidu. Zhoršily se febrilie (až do

39,7 °C), přechodně se objevovala hypertenze. S cílem zintenzivnění terapie se zvýšila intenzita výboje na 100 % (504 mC), ECT byla prováděna v režimu každý den oproti standardnímu 3x týdně. Pacient byl důsledně sledován na JIP, každý den byly odebírány kontrolní odběry. V nich byla zaznamenána elevace kreatinkinázy (64 µkat/l), myoglobinu (128 µkat/l), CRP se držel konstantně lehce elevovaný v průměru okolo 10 mg/l. Také byly opakovaně prováděny kontrolní odběry na stanovení hemokultur, odběry moči na kultivaci – obojí s negativním nálezem. Pacientovi byl zaveden permanentní močový katétr a centrální venózní katétr, dostával parentální výživu. V rámci diferenciální diagnostiky na základě doporučení neurologického konzilia byla provedena lumbální punkce za účelem standardního biochemického a cytologického vyšetření likvoru, oligoklonálních pásového protilátka na limbické encefalitidy. Na doporučení antibiotického střediska pro nadále přítomné febrilie a lehce elevovaný CRP byl empiricky nasazen cefuroxim, ovšem na dané terapii došlo k další elevaci CRP (92,3 mg/l). Nadále bylo pokračováno v podpůrné terapii a ECT. Poté, co se stav ani po provedení elektrokonvulze výrazně nelepšil, bylo rozhodnuto o přidání do medikace bromokriptin, jenž byl titrován do dávky 7,5 mg pro die.

V ten samý den však došlo k výraznému zlepšení stavu, ústupu katatonního syndromu, pacient začal navazovat kontakt, byl však dezorientovaný, bez floridní psychotické produkce. Na druhý den byla po dalším odběru na základě jedné pozitivní hemokultury (*Staphylococcus aureus*) provedena změna antibiotické terapie na sulfamethoxazol, po jehož nasazení došlo k poklesu CRP. V dalších dnech začal být pacient postupně lucidní, avšak v kontaktu zůstal úzkostný, obsahově chudého myšlení. Po pěti dnech byl bromokriptin z medikace vysazen. Celkově proběhlo 10 elektrokonvulzí v rozmezí 14. dnů. Během terapie docházelo také k poklesu kreatinkinázy.

Po stabilizaci stavu byl pacient přeložen zpět na standardní oddělení. Do medikace jsme mu navrátili olanzapin v dávce 20 mg/d. Na standardním oddělení strávil pacient další měsíc. Při pohovorech pacient udával amnézii na události zažívané během období MC. V dalším průběhu hospitalizace nebyly zaznamenány floridní psychotické projevy. Do popředí se dostala ne-

gativní symptomatika, pacient byl samotářský, kontakt navazoval jen na vyzvání, byla patrná emoční oploštělost, hypohedonie a hypobulie. V tomto stavu byl propuštěn do ambulantní péče. Z informací od ambulantního psychiatra v průběhu následujících 2 let pacient nebyl hospitalizován, docházel však do denního stacionáře, v klinickém obraze dominuje negativní symptomatika, kterou se nedaří výrazněji ovlivnit ani po nasazení novějších parciálních agonistů.

Diskuze

MC je potenciálně život ohrožující stav způsobující multiorgánové postižení včetně kardiopulmonálních a metabolických. Vyžaduje komplexní péči s ohledem na možné komplikace, jako je autonomní instabilita, ledvinné selhání nebo rhabdomyolýza. Neléčená maligní katatonie má mortalitu 75–100 %, ovšem při vhodné zvolené léčbě (elektrokonvulzivní terapie a benzodiazepiny) je možné i vyléčit až v 80 % případů (5). V rámci diferenciální diagnostiky je maligní katatonie klinicky téměř nerozlišitelná od neuroleptického maligního syndromu (NMS). Zatímco autonomní instabilita diferencuje NMS od nemaligní katatonie, NMS a MC mají v podstatě identické klinické projevy. Pro diagnózu NMS svědčí recentní expozice dopaminovým antagonistům nebo náhlé vysazení dopaminových agonistů. NMS se nyní považuje za farmakologicky indukovanou formu MC (7). Vzhledem k nejasným hranicím mezi MC a NMS

jsme v průběhu terapie v rámci terapeutického pokusu bylo rozhodnuto přidat do medikace bromokriptin. Nicméně, vzhledem ke klinickému průběhu a faktu, že ke zlepšení došlo hned první den nasazení medikace, kdy ještě nebyla vytitrována do plné dávky, jsme přesvědčeni, že se jednalo o MC a zlepšení klinického stavu nesouviselo s přidáním bromokriptinu.

Jako nejzásadnější informace v klinické praxi při diferenciální diagnostice je, že NMS narozdíl od MC vyžaduje přítomnost antipsychotika během posledních 72 hodin, zvýšení dávky antipsychotika nebo náhlé vysazení dopaminergních agonistů (9). Mann et al. uvádí, jako jednu z dalších klinických charakteristik hyperglykémii a hyper/hyponatremii, to je v souladu s našimi výsledky, v našem případě se však mohlo jednat o zkraslení dané už vstupní poruchou glukózové tolerance a infuzní hydratací (10). Léčba MC je mimo terapie doprovodných komplikací stejná jako u nemaligní katatonie. Ze stávajících poznatků je preferováno použití benzodiazepinů (BZD) a elektrokonvulzivní terapie (ECT). Lorazepam je nejlépe prozkoumaným BZD (v ČR není registrovaný), nicméně existují studie i o účinku jiných BZD a neexistují studie, které by jasně dokazovaly rozdíly v účinnosti mezi jednotlivými BZD či způsobem podání (p. o., i. m., i. v.). Účinnost antipsychotik nebyla prokázána (11). Názory, zdali začít jako první volbou BZD nebo ECT, jsou nekonzistentní. Někteří autoři

Tab. 1. Diferenciální diagnostika MC NMS dle Papežová et al. (8)

Stadium	MC	NMS
začátek	prodromy 2 týdny až 2 měsíce změny chování a symptomy schizofrenie začátek bez prodromů	prodromy několik hodin až 2 dny předchází léčba antipsychotiky
iniciální symptomy	agitovanost, úzkost, velký neklid agrese a sebepoškozování horečka, tachykardie, akrocyanóza náhlé úmrtí	tremor, svalový hypertonus, extrapyramidové příznaky vegetativní nestabilita, pocení, tachykardie není typická horečka
plně rozvinuté symptomy	extrémní agitovanost a agresivita choreiformní pohyby trvání 3–14 dnů stupor a mutismus, odmítání potrav, stoupající horečka tachykardie, slabý pulz studený pot, hypotenze	svalová rigidita trvalá vegetativní nestabilita horečka laboratorní změny inkontinence porucha vědomí
konečné stadium	exhausce, kachexie, kóma	myoglobinurie, renální selhání, intravaskulární trombóza, mortalita 10–20 %
terapie	ECT, antipsychotika a ostatní psychofarmakologická léčba *	okamžité vysazení antipsychotik, dantrolen, agonisté dopaminu, ECT

*dle recentní literatury léčba antipsychotiky není vhodná

uvádějí jako argument pro zahájení ECT v první volbě při MC somatické komplikace jako febrilie, tachykardie či změny krevního tlaku. V těchto případech je nutné zahájit léčbu s co nejrychlejší odpovědí. O ECT je také vhodné uvažovat s ohledem na psychiatrickou komorbiditu např. depresivní epizody s psychotickými příznaky. Existují také záznamy o použití jiných léků či léčebných modalit (zolpidem, NMDA antagonisté, repetitivní transkraniální magnetická stimulace), jedná se však o malé soubory pacientů (12). Stran ECT současné poznatky doporučují „radikální přístup“: bi-temporální umístění elektrod, standardní šířku

pulzu a intenzitu výboje výrazně převyšující záchvatovitý práh, z čehož jsme vycházeli při léčbě našeho pacienta (13). Cronemeyer et al. ve své studii vytvořili jako první klasifikaci závažnosti MC na středně závažnou a závažnou na základě kritérií: rigidita, tělesná teplota nad 39° C, porucha vědomí. Pokud byly přítomny 2-3 příznaky, stav byl vyhodnocen jako závažná MC. Stejně studie také zkoumaly dosud největší soubor pacientů (117) s jasně definovanou MC a srovnaly výsledky různých terapeutických přístupů. Jako jednoznačně nejlepší se ukázala skupina ECT + BZD, u této skupiny jako jediné nebylo zaznamenáno žád-

né úmrtí. Nejhorší výsledky byly zaznamenány ve skupině, která dostávala jen podpůrnou terapii. Monoterapie BZD nebo ECT se ukázala účinnější než terapie antipsychotiky. Obecně lze usuzovat, že terapie pomocí antipsychotik není vhodná (14).

Závěr

Naše práce ukazuje, že maligní katatonie je velmi závažným, byť naštěstí vzácným klinickým stavem, který pro pacienta znamená bezprostřední ohrožení na životě. Při včasné diagnostice a správné léčbě je však šance na jeho zvládnutí vysoká, což dokládá i naše kazuistika.

LITERATURA

1. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Huntington, NY: R.E. Krieger, 1919.
2. Walther S, Strik W. Catatonia. *CNS Spectr*. 2016;21(4): 341–348. doi: 10.1017/S1092852916000274.
3. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2002.
4. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/en>.
5. Connell J, Oldham M, Pandharipande P. Malignant Catatonia: A Review for the Intensivist. *J Intensive Care Med*. 2023 Feb;38(2):137–150. doi:10.1177/0885066622114303.
6. Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PL. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J. Psychiatry*. 2016;6(4):391–398. doi: 10.5498/wjp.v6.i4.391.
7. Francis A. Catatonia: Diagnosis, Classification, and Treatment. *Curr. Psychiatry Rep*. 2010; 12(3): 180–18. doi: 10.1007/s11920-010-0113-y.
8. Papežová et al. Naléhavé stavy v psychiatrii, 2. vydání, Maxdorf, Praha 2023.
9. Desai S, Hirachan T, Toma A, et al. Malignant Catatonia Versus Neuroleptic Malignant Syndrome. *Cureus*. 2021 Jun 21;13(6):e15818. doi: 10.7759/cureus.15818.
10. Mann SC, Caroff SN, Campbell EC, et al. Malignant Catatonia. *Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment*. S. J. Frucht a S. Fahn, Ed., in *Current Clinical Neurology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2005:53–67. doi: 10.1385/1-59259-902-8:053.
11. Pelzer AC, van der Heijden FM, den Boer E. Systematic

review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2018;14:317–326. doi: 10.2147/NDT.S147897.

12. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, et al. A Clinical Review of the Treatment of Catatonia. *Front. Psychiatry*. 2014; 5. Přístup: 4. červen 2023. [Online]. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2014.00181>

13. Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, et al. Electroconvulsive Therapy for Patients with Catatonia: Current Perspectives. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2020;16:2191–2208. doi: 10.2147/NDT.S231573.

14. Cronemeyer M, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, et al. Malignant catatonia: Severity, treatment and outcome – a systematic case series analysis. *World J. Biol. Psychiatry*. 2022;23(1):78–86. doi: 10.1080/15622975.2021.1925153.