

# Malígný neuroleptický syndróm s pridruženou infekciou dýchacích ciest u pacienta s prvou psychotickou epizódou

**MUDr. Martin Vančo**

Psychiatrická klinika SZU a UNB

**Predkladáme kazuistiku 22-ročného pacienta prijatého na svoju prvú psychiatrickú hospitalizáciu s diagnózou akútna polymorfna psychotická porucha s príznakmi schizofrénie. V úvode hospitalizácie na regionálnom psychiatrickom oddelení dochádza u pacienta k vzostupu CRP a telesnej teploty. Pre nedostatočnú odpoveď na antipsychotickú liečbu a za účelom elektrokonvulzívnej terapie (ECT) bol pacient preložený na našu kliniku. U pacienta boli realizované početné diagnostické vyšetrenia za účelom pátrania po ložisku infekcie, ktorá počas hospitalizácie progredovala. Pri kontrolných odberoch bol zaznamenaný vzostup kreatínkinázy a myoglobínu, čo v kombinácii s pretrvávajúcou infekciou vyústilo do preloženia pacienta na JIS Internej kliniky. Po ústupe febrilita a subkompenzácii laboratórnych parametrov bol pacient opätovne preložený na naše oddelenie, kde sa začalo s elektrokonvulzívnou liečbou s následným nastavením na perorálny olanzapín.**

**Kľúčové slová:** psychóza, malígný neuroleptický syndróm, elektrokonvulzívna terapia, infekcia, febrilita

## Malignant neuroleptic syndrome with an associated respiratory-tract infection in a patient with a first psychotic episode

**We present the case report of a 22-year-old patient admitted for his first psychiatric hospitalization with a diagnosis of acute polymorphic psychotic disorder with symptoms of schizophrenia. At the beginning of his hospitalization at a regional psychiatric ward, the patient's CRP levels and body temperature rose. Poor response to antipsychotic therapy and the necessity of electroconvulsive therapy (ECT) resulted in the patient being transferred to our department. Numerous diagnostic examinations were conducted in order to determine the origin of the progressing infection. During the follow-up blood tests, an increase in creatine kinase and myoglobin was noted, which, in combination with the persisting infection, resulted in the patient being transferred to the ICU. After a decrease in body temperature and sub-compensation of laboratory parameters, the patient was retransferred to our department where electroconvulsive therapy was initiated, with subsequent administration of oral olanzapine.**

**Key words:** psychosis, malignant neuroleptic syndrome, electroconvulsive therapy, infection, fever

Psychiatr. prax, 2019;20(2):82-84

### Úvod

Malígný neuroleptický syndróm (MNS) je závažná, život ohrozujúca komplikácia pri liečbe antagonistami dopamínových receptorov alebo pri náhlom vysadení dopamínogických liečiv. Prvý záznam MNS sa datuje v roku 1956, krátko po uvedení antipsychotika chlórpromazínu do praxe (1). Zhromaždené dáta z rokov 1966 až 1997 poukazujú na to, že incidencia MNS sa pohybovala v rozmedzí 0,2 % až 3,2 % u hospitalizovaných pacientov, ktorí boli liečení antipsychotikami (2). Keďže lekári si stále viac uvedomujú možný výskyt tohto syndrómu a na trh prišli novšie antipsychotiká, incidencia sa znížila v poslednom období na približne 0,01 % až 0,02 % (3). Aj napriek nízkej incidencii MNS, ostáva nepredvídateľným a potenciálne život ohrozujúcim akútnym stavom v psychiatrii, ktorý musí byť lekármi rozpoznávaný, pretože včasná identifikácia a správny interdisciplinárny manažment sú nevy-

hnutné na zabezpečenie lepšej prognózy pacienta. V klinickom obraze pozorujeme predovšetkým svalovú rigiditu sprevádzanú hyperpyrexiou, hypertenziou, tachykardiou a následnou poruchou vedomia. V laboratórnych výsledkoch zisťujeme leukocytózu, zvýšenie kreatínkinázy a myoglobínu v sére a v moči, ktoré poukazujú na prebiehajúcu rhabdomyolýzu. Medzi rizikové faktory patria predovšetkým mladý vek, mužské pohlavie, pacienti s afektívnymi poruchami alebo s organickým poškodením CNS. Ohrozenou skupinou sú pacienti s extrapyramídovými poruchami nigrostriatálneho typu, fyzicky vyčerpaní, dehydrovaní pacienti, alebo pacienti so súčasne prebiehajúcim nerozpoznaným infekčným ochorením alebo s hormonálnou dysbalanciou (4). V nasledujúcej kazuistike by sme chceli poukázať na rozvoj malígneho neuroleptického syndrómu u pacienta s interkurentnou infekciou dýchacích ciest.

### Kazuistika

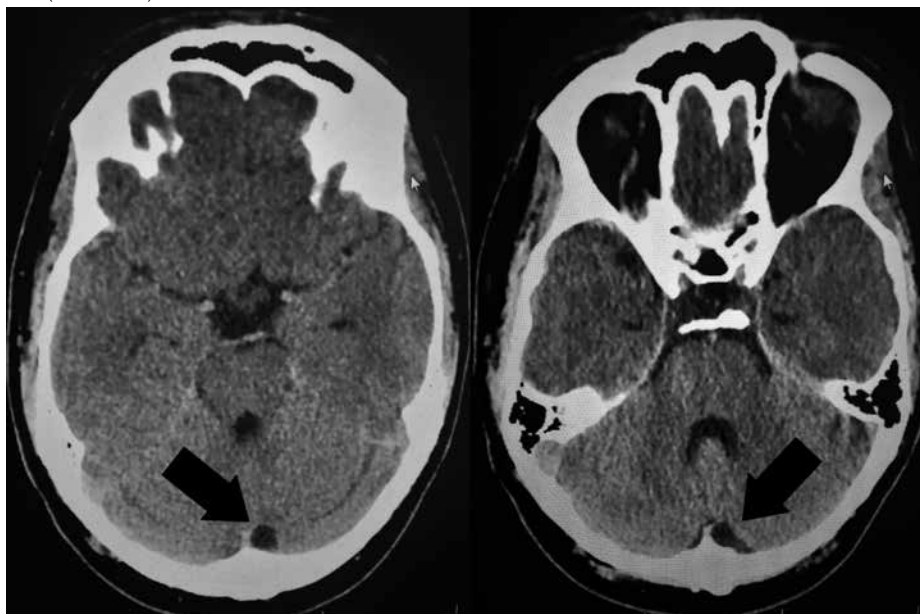
Dvadsaťdvaročný muž, študent umeleckej vysokej školy, slobodný, bezdetný. Sledovaný neurológom od detského veku pre cervikokraniálny syndróm, inak bez somatickej komorbidity. Na našu kliniku bol prijatý po preložení z psychiatrického oddelenia rajónnej nemocnice za účelom ECT. Išlo o jeho vôbec prvý kontakt s psychiatrickým zariadením. Pacienta priviezla rodina na miestny urgentný príjem pre zmeny v správaní, ktoré trvali 3 dni. Heteroanamnesticky bolo zistené, že pacient viedol „rôzne rozhovory“ sám so sebou, prekonal v poslednom období viaceré záťažové situácie, s ktorými sa ťažko vyrovnával. Na urgentnom prijíme boli zrealizované základné laboratórne odbery, ktoré poukazovali na miernu leukocytózu. Toxikologické vyšetrenie moču bolo negatívne. Pacient udával experimentovanie s marihuanou „do 10-krát“, iné psychoaktívne látky negoval, lieky neužíval žiadne.

Pacient bol od príchodu na oddelenie regionálnej nemocnice neusmerniteľný, nespupracoval, nemal náhľad na ochorenie, bol psychoticky dezintegrovaný, myslenie bolo inkoherentné, autistické, ladenie hypomanické až manické so závažnými poruchami správania. V úvode hospitalizácie boli pacientovi podávané typické antipsychotiká na pacifikáciu pri schizomanickom obraze. Bola zvolená kombinácia haloperidol a levomepromazín augmentované benzodiazepínmi. Na uvedenej liečbe nedošlo k dostatočnému terapeutickému efektu, do liečby bol pridaný valproát sodný v dávke 1500 mg. Pre vznik incipientnej extrapyramídovej symptomatiky (EPS) bol pacientovi podávaný biperidén podľa potreby. Naďalej sa však pacientov stav nezlepšoval, akceleroval negativizmus, striedaný brachiálnou a verbálnou agresiou. V celkovej anestézii bolo realizované CT vyšetrenie mozgu, ktoré poukázalo na cerebellárne ložisko v subarachnoidálnom priestore mediálne vľavo o veľkosti 15x9x19 mm (APxLLxCC).

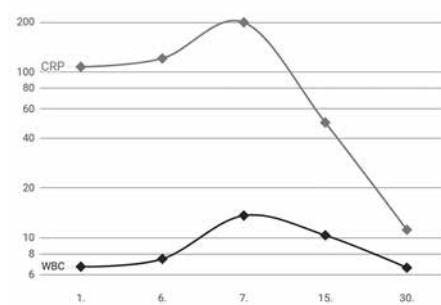
V kontrolných krvných odberoch počas hospitalizácie bol zistený postupný nárast hodnôt CRP, bez leukocytózy resp. bez elevácie v ostatných biochemických parametroch. Klinický obraz bol sprevádzaný prechodnými subfebrilitami, stav bol uzatvorený ako infekcia horných dýchacích ciest a bola nasadená ATB liečba – klaritromycín. Pacient bol preložený na našu kliniku pod ATB clonou s CRP 107 mg/l.

Po prijatí boli u pacienta realizované kontrolné odbery, v ktorých bol zistený nárast CRP na 121 mg/l, CK – 27,5 ukat/l, MYO – 148 mmol/l, leukocytov (WBC) –  $11,12 \times 10^9/l$ , subfebrility pretrvávali, čo sme reflektovali okamžitým vysadením antipsychotík z liečby, na pacifikáciu sme podávali benzodiazepíny. Psychický stav pacienta postupne progredoval až do katatónneho syndrómu, pacient celý deň neartikulovane vykrikoval, neprijímal stravu ani tekutiny per os. ECT nebolo možné zrealizovať, nakoľko pretrvával zápalový syndróm. Vykonalí sme MR vyšetrenie mozgu, v nadväznosti na uvedený nález CT pre minimalizovanie rizika liečby. V úsilí dopátrať sa pôvodu infekcie bolo realizované RTG vyšetrenie hrudníka, kultivačné vyšetrenie moču, výter z tonzíl, odber likvoru, USG abdomenu, avšak ani jedno vyšetrenie nepoukázalo na žiadnu patológiu. Zrealizované kontrolné laboratorné vyšetrenia naďalej

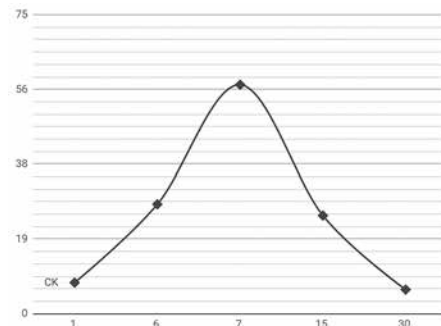
**Obrazok 1.** Cerebellárne ložisko v subarachnoidálnom priestore mediálne vľavo o veľkosti 15x9x19 mm (APxLLxCC)



**Graf 1.** Dynamika hladiny CRP (mg/l) a WBC ( $10 \times 9/l$ ) v priebehu hospitalizácie

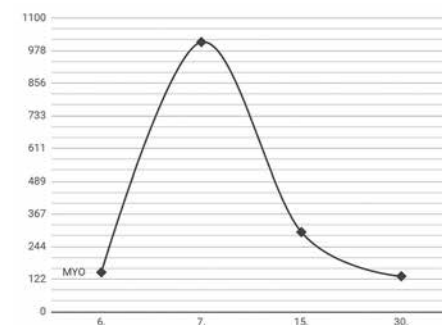


**Graf 3.** Dynamika hladiny CK (ukat/l) v priebehu hospitalizácie

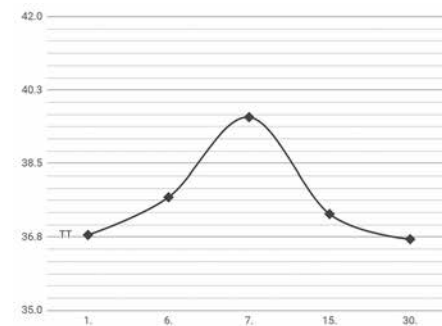


vykazovali rastúci trend v zmysle CRP – 125 mg/l, CK – 57,04 ukat/l, MYO – 1010 mmol/l a WBC –  $13,64 \times 10^9/l$ . ATB liečbu sme zmenili na amoxicilín. Na 6. deň hospitalizácie sme zaznamenali výrazný vzostup teploty na  $39,6^\circ\text{C}$ , podávali sme antipyretiká, zabezpečovali sme parenterálnu hydratáciu avšak bez efektu. Pacienta prekladáme na JIS internej kliniky, kde po opakovaných vyšetreniach bola zistená kolonizácia dýchacích ciest multirezistentnou E. coli a chl. pneumoniae. Pacient bol soma-

**Graf 2.** Dynamika hladiny MYO (ug/l) v priebehu hospitalizácie



**Graf 4.** Dynamika TT ( $^\circ\text{C}$ ) v priebehu hospitalizácie



ticky stabilizovaný, nastavený na cieľnú antimikrobiálnu medikáciu a pri poklese CRP pod 50 mg/l bol preložený naspäť na našu kliniku za účelom doliečenia psychického stavu, ktorý počas celej hospitalizácie progredoval. Na JIS-ke boli zrealizované predoperačné anesteziologické a interné vyšetrenia pred celkovou anestéziou.

Na druhý deň po preložení bol pacientovi podaný 1. zákrok ECT. Katatónny syndróm pretrvával, v kontrolných odberoch zaznamenaný pokles CRP na

11,2 mg/l, CK na 6,03 ukat/l, MYO na 133 mmol/l a WBC – 6,61 x10<sup>9</sup>/l. Pacientovi sme postupne pridávali do liečby antipsychotiká, najprv parenterálne olanzapín s postupnou titráciou dávky na 20 mg, pokračovali sme v ECT. Po 4. zákroku sa pacientov stav výrazne zlepšil, odznela katatónna symptomatika, kontakt nadviazal, spolupráca sa zlepšila, psychotická floridita odznela, prešli sme na perorálne podávanie olanzapínu v dávke 20 mg pro die. Zrealizovali sme celkovo 8 zákrokov ECT, pacient začal navštevovať denný psychiatrický stacionár (DPS) z oddelenia, nálada sa prejasnila do eutýmie, postupne sme zredukovali podávané benzodiazepíny. Pred prepustením pacient nevykazoval žiadne známky psychotickej alterácie, myslenie bolo koherentné, bez bludných obsahov, poruchy vnímania neboli preukazné a tak na 42. deň hospitalizácie sme pacienta prepustili do starostlivosti DPS a následne do rajónnej psychiatrickej ambulancie.

### Diskusia

Malígný neuroleptický syndróm je závažná, život ohrozujúca komplikácia pri liečbe antagonistami dopamínových receptorov alebo pri náhlom vysadení dopamínergických liečiv. Vznik MNS je spojený s nasadením antipsychotík do liečby alebo ich náhlým zvýšením dávky, pričom ide najčastejšie o potentné typické antipsychotiká ako haloperidol, chlórpromazín, flufenazín, trifluoperazín a prochlórperazín (5). Aj keď je známe, že atypické antipsychotiká zredukovali riziko rozvoja MNS v porovnaní s typickými, bolo zaznamenaných viacero prípadov, keď boli v liečbe použité liečivá ako risperidón (6), klopazín (7), kvetiapín (8), olanzapín (9) a aripiprazol (10). Symptomatika MNS sa typicky rozvíja v priebehu 2-3 dní. Okrem svalovej rigidity sú prítomné aj iné extrapyramídové prejavy. Často je popisovaný tremor, choreoatiformné pohyby končatín, akinéza a dystonické pohyby ako napríklad opistotonus, trizmus, blefarospazmus a okulogyrická kríza (2, 5, 11). U pacientov s MNS je vysoké riziko rozvoja akútneho renálneho zlyhania následkom rabdomyolýzy, ktorá môže vyústiť až do rozvoja sekundárnej disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia sú hroziacou komplikáciou dehydrácie a imobilizácie (12).

Základom liečby je okamžité vysadenie antipsychotík, resp. úprava medicácie, ktorá viedla k rozvoju MNS. Následne sa začína intenzívna symptomatická liečba, ktorá zahŕňa rehydratáciu, úpravu mineralogramu, znižovanie teploty, podporu renálnych, kardiovaskulárnych a respiračných funkcií (4). Indikovaná je liečba dopamínovým agonistom (bromokriptín do 40–60 mg/deň p.o.), alebo amantadínom (200–400 mg/deň v inf.). V počiatočných štádiách je možné podanie levodopy (100–200 mg 3–4x denne) (13). Dantrolen v dávke (5–10 mg/kg/deň) je indikovaný v prípade poruchy vedomia a to kontinuálne alebo v 4-hodinových intervaloch (14, 15). Elektrokonvulzívna terapia je preferovaný terapeutický postup pri závažnom MNS, hlavne v prípadoch, kde je základným psychiatrickým ochorením depresia s psychotickými príznakmi alebo katatónia (16). Aj napriek uvedenému postupu sa letalita pohybuje okolo 10 % (17).

Uvedená kazuistika popisuje rozvoj MNS pri prvom záchyťe psychotickej epizódy. Popri liečbe incizívnymi antipsychotikami, pacient spĺňal aj rizikové faktory – mužské pohlavie, mladý vek. V neskoršej fáze hospitalizácie sa u pacienta rozvinul zápalový syndróm, ktorý viedol k vyčerpaniu organizmu a katatónny sy. viedol ku dehydratácii. Nástup príznakov v priebehu niekoľkých dní od začatia antipsychotickej terapie (svalová rigidita, febrilita, rabdomyolýza) nás utvrdzovali v tom, že ide o MNS, no do úvahy prichádzala aj katatónna forma schizofrenie, nakoľko nebolo úplne jasné, či nie sú laboratórne parametre zhoršené na vrub prebiehajúceho zápalového ochorenia. V diferenciálno – diagnostickej úvahe sme zvažovali aj neuroinfekciu, avšak lumbálna punkcia a MR vyšetrenie mozgu nám nepotvrdili infekčnú etiopatogézu ochorenia CNS. Liečbu ECT sme zahájili ihneď po ústupe najakútnejších prejavov infekcie dýchacích ciest, čiže po 7 dňoch od výrazného vzostupu febrility a po stabilizácii somatického stavu na JIS, ktorá bola nutná vzhľadom na progresívnu rabdomyolýzu a hroziace renálne zlyhanie pri nedostatočnej odpovedi na symptomatickú liečbu.

Z uvedeného môžeme usudzovať, že pri progresívne sa rozvíjajúcej psychopatologickej symptomatike so závažnými katatónnymi prejavmi nereagujúcimi na

tradičnú antipsychotickú terapiu pri súčasných somatických komplikáciách sa ukazuje ECT ako metóda voľby a to aj v prípade, keď nebol úplne jasný diagnostický záver; v našom prípade katatónny sy. na pozadí psychózy vs. MNS.

Malígný neuroleptický syndróm je akútna, život ohrozujúca komplikácia pri liečbe antipsychotikami a antiparkinsonikami, a preto je dôležité myslieť na túto nozologickú jednotku ako vyvolávajúcu príčinu (4). Včasná diagnostika, následná adekvátna symptomatická liečba a interdisciplinárny manažment chorých sú základom dobrej prognózy pacientov s MNS.

### Literatúra

1. Ayd F. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol.* 1956;17(2):189–192.
2. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv.* 1998;49(9):1163–1172.
3. Stubner S, Rustenbeck E, Grohmann R, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(1):54–64.
4. Kopal A, et al. Malígný neuroleptický syndrom u pacientky s Parkinsonovou chorobou a akútnú interkurentnú infekciú. *Neurol. pro praxi,* 2006;3: 158–159.
5. Khan FY, Qusad MJ. Neuroleptic malignant syndrome. *Neurosciences.* 2006;11(2):104–106.
6. Pasa S, Sayhan MB, Boyraz T, Urakci Z, Altintas A. A case of neuroleptic malignant syndrome accompanied to an atypical antipsychotic agent: risperidone. *Neurotoxicology.* 2008;29(4):750–751.
7. Pope HG, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nervous Mental Dis.* 1986;174(8):493–495.
8. El-Gaaly S, John PS, Dunsmore S, Bolton JM. A typical neuroleptic malignant syndrome with quetiapine a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):497–499.
9. Kantrowitz JT, Citrome L. Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opinion Drug Safety.* 2008;7(6):761–769.
10. Hall DA, Agarwal P, Griffith A, Segro V, Seiberger LC. Movement disorders associated with aripiprazole use: a case series. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2274–2279.
11. Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(32):271–273.
12. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):870–876.
13. Icke S, Farada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003;9: 47–49.
14. Bednařík J, et al. Nemoci kosterního svalstva. *Triton, Praha* 2001, 472 s.
15. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P et al. Dyskinetické syndromy a onemocnění. *Galén, Praha* 2002, 320 s.
16. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999;33(5):650–9.
17. Seifertová D. Malígný neuroleptický syndrom. *Psychiatrie* 2002;3: 179–184.

### MUDr. Martin Vančo

Psychiatrická klinika SZU a UNB  
Bratislava  
vanco@ru.unb.sk