

Tina Krokter Kogoj<sup>1</sup>, Aleš Kogoj<sup>2</sup>

# Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera

## *Neuroleptic Malignant Syndrome and a Case Report*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** nevroleptični maligni sindrom, antipsihotiki

Nevroleptični maligni sindrom je resen, življenje ogrožujoč zaplet zdravljenja s tipičnimi ali atipičnimi antipsihotiki (nevroleptiki). Je najredkejša in najresnejša z antipsihotiki povzročena motnja gibanja z rigidno povišanim mišičnim tonusom, za katero so značilni spremenjena zavest, vročina in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema. Predstavljena sta dva primera nevroleptičnega malignega sindroma. Razpravljamo o klinični sliki, diagnostičnem postopku, diferencialnih diagnozah, patofiziologiji in zdravljenju nevroleptičnega malignega sindroma. Obravnavamo tudi nekatere diferencialno diagnostične dileme in dileme glede patogeneze, genske predisponiranosti ter zdravljenja nevroleptičnega malignega sindroma.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics

Neuroleptic malignant syndrome is a serious, life threatening complication of antipsychotic therapy with typical or atypical antipsychotics (neuroleptics). It is the rarest and the most serious of neuroleptic induced movement disorders characterized by rigidity, altered consciousness, fever and autonomic nervous system dysfunction. Two cases of neuroleptic malignant syndrome are presented. Clinical presentation, diagnostic workup, differential diagnoses, pathophysiology and treatment are discussed. Dilemmas regarding the differential diagnosis, pathogenesis, genetic predisposition and treatment of neuroleptic malignant syndrome are addressed.

---

<sup>1</sup> Tina Krokter Kogoj, dr. med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

<sup>2</sup> Doc. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana; ales.kogoj@mf.uni-lj.si

## UVOD

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je redek, vendar resen zaplet zdravljenja z antipsihotiki (oz. nekaterimi drugimi zdravili, kot so levodopa, antidepresivi in antiemetiki), ki povzroči akutno nastalo motno gibanja. Ponavadi se pojavi pri zdravljenju s tipičnimi potentnimi nevroleptiki (haloperidol, flufenazin), vendar ga lahko povzročajo tudi nizko potentni antipsihotiki, kot je klorpromazin, in novejši, atipični antipsihotiki, kot so klopazapin, risperidon, olanzapin, ter antiemetiki, kot so metoklopramid, droperidol in prometazin. Zanj so značilni spremenjena zavest, povišana telesna temperatura, spremembe drugih vitalnih znakov (predvsem krvnega tlaka in pulza), ekstrapiramidni znaki in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema (1–7).

Prvič so ga leta 1960 med poskusi klinične uporabe haloperidola opazili in nato opisali Delay in sodelavci ter že takrat postavili hipotezo, da je sindrom hiperpireksije z ekstrapiramidnimi in pulmonalnimi simptomi povezan z uporabo antipsihotikov (8).

Natančnih podatkov o pojavnosti NMS pri slovenskih bolnikih nimamo (5).

NMS se lahko pojavi že po prvem odmerku zdravila ali po dolgoletnem zdravljenju z istim odmerkom zdravila, zato nekateri avtorji menijo, da gre za idiosinkratično reakcijo na zdravilo (7). Zaradi tega naj bi pri hospitaliziranih bolnikih prvi teden po uvedbi ali pomembni spremembi antipsihotične terapije pozorno spremljali vitalne funkcije (6). Pri večini bolnikov se NMS razvije kmalu po prvi izpostavitvi zdravilu; dve tretjini primerov se pokažeta v prvem tednu, skoraj vsi primeri pa so se pokazali v prvem mesecu od izpostavitve (6, 11). Večina epizod NMS z ustreznim zdravljenjem izzveni v dveh tednih. Dejavniki tveganja za podaljšan potek sindroma so depojski antipsihotični preparati ali pridružena nevroanatomska lezija.

Nekateri avtorji navajajo, da se NMS dvakrat pogosteje pojavlja pri moških (2). Natančni razlogi za to niso znani, najbrž pa k tej razliki prispeva večja uporaba antipsihotikov pri moških (2).

## EPIDEMIOLOGIJA

Nevroleptični maligni sindrom je redko stanje, ki je (v blažjih oblikah) pogosto spregledano, čeprav zadnjih trideset let prepoznavnost sindroma med zdravniki različnih specialnosti raste. Upad pojavnosti in smrtnosti zaradi NMS v zadnjih letih lahko pripišemo konzervativnejši uporabi antipsihotikov, večji oza-veščenosti, zgodnejši diagnozi NMS in agresivnejšemu zdravljenju (smrtnost je bila pred letom 1984 približno 25 %, sedaj pa je 10 % ali manj) (1, 5–7). Smrt pri NMS je posledica disfunkcije avtonomnega sistema ali sistemskih zapletov: dihalne odpovedi, odpovedi srčno-žilnega sistema, mioglobinurične ledvične odpovedi, aritmij ali diseminirane intravaskularne koagulacije. Skoraj nikoli pa smrt ni posledica povišane telesne temperature (7, 9).

Ker gre za redko in včasih neprepoznavno stanje, je incidenco NMS težko natančno opredeliti. V preteklosti so navajali, da se NMS pojavi pri 3 % bolnikov, zdravljenih z antipsihotiki, sedaj pa v literaturi največkrat navajajo 0,2 % pojavnost (1, 6). Ocene enoletne pogostosti tega sindroma segajo 0,02–2,4 % (10).

## KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Obstaja več različnih diagnostičnih kriterijev za NMS. Po klasifikaciji DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) sta za diagnozo NMS potrebna rigidno izrazito povišan mišični tonus in vročina s pridruženima vsaj dvema od desetih simptomov oz. znakov: diaforeza (čezмерно znojenje), disfagija, tremor, inkontinenca, spremenjena zavest, mutizem, tahikardija, povišan ali labilen krvni tlak, levkocitoza ter povišana serumska kreatin-kinaza (CK) (12).

Kriteriji po Sachdevu so opredeljeni natančneje (13):

1. vročina (dvakrat oralno izmerjena telesna temperatura, višja kot 37,5 °C);
2. ekstrapiramidni znaki vključno z zmerno hudo rigidnostjo ali nivojem serumske CK, višjim od 1.000 IE/l in vsaj dvema od kriterijev: blaga rigidnost, disfagija, tremor v mirovanju, distonija, diskinezija, parkinsonska drža ter nivo serumske CK, višji od 400 IE/l (normalne vrednosti CK so 38–174 IE/l za moške in 96–140 IE/l za ženske);

3. spremenjena zavest ali katatonija ali nestabilnost avtonomnega živčevja (dva od naslednjih kriterijev: hipertenzija, labilen krvni pritisk, tahikardija, huda diaforeza, inkontinenca in tahipneja).

Pope in sodelavci kot kriterije za definitivno diagnozo NMS predlagajo hipertermijo, izrazite ekstrapiramidne znake in avtonomno disfunkcijo (14). Glede na te kriterije NMS ostaja možna diagnoza tudi, če sta dva kriterija jasno izpolnjena in bolnik kaže vsaj enega od naslednjih tipičnih znakov: motnje zavesti (delirij, mutizem, stupor, koma) ali levkocitoza z nivojem levkocitov več kot  $15 \times 10^9/l$  ali vrednosti serumske CK več kot 300 IE/l.

Od nevroloških znakov je pri NMS najpogosteje prisoten povišan mišični tonus po tipu svinčene cevi. Ekstrapiramidni in bulbarni znaki, ki se lahko pojavljajo pri NMS, so: distonija, motnje požiranja (disfagija), motnje artikulacije (dizartrija), opistotonus, okulogirne krize, diskinezije in inkontinenca (5, 6). Spremembe duševnega stanja (motena zavest od zmedenosti, delirija, stuporja do kome, mutizem) in nevrološki znaki (povišan mišični tonus, grobonihni tremor, mioklonus) naj bi se v poteku NMS pojavili prej kot sistemski znaki in motnje avtonomnega živčevja (1, 5). Zato so prvi simptomi in znaki lahko spregledani ali zavajajoči. Občasno pa je potek sindroma hiter z začetkom nekaj ur po aplikaciji zdravila (16% primerov se razvije v prvih 24 urah po začetku zdravljenja z antipsihotiki) (1).

Telesna temperatura je pri NMS povišana, vendar redko preseže  $38,5^\circ\text{C}$ , zato pogosto za opredelitev hipertermije ponavadi niso izpolnjeni (9). Nestabilnost avtonomnega živčevja se kaže predvsem kot diaforeza, sialoreja (povečano izločanje sline), (sinusna) tahikardija, tahipneja ter labilen krvni pritisk s hipotenzijo in hipertenzijo (5, 6).

Ob hujšem poteku NMS pogosto nastopijo sistemski zapleti, ki so lahko smrtni. Med zaplete NMS štejemo: dehidracijo, elektrolitske motnje, akutno ledvično odpoved zaradi rabdomiolize (razpada, razkroja skeletne mišičnine), srčne aritmije (vključno s *torsade de pointes* in srčnim zastojem), akutni miokardni infarkt, kardiomiopatije, respiratorno odpoved (zaradi rigidnosti stene prsnega koša, aspiracijske pljučnice, pljučne embolije), trom-

boflebitis globokih ven, globoko vensko trombozo, trombocitopenijo, diseminirano znotrajžilno koagulacijo, jetrno odpoved, krče zaradi vročine in metabolnih motenj ter sepsa (7).

Enotna diagnostična preiskava za potrditev NMS ne obstaja. Laboratorijske preiskave so pri sumu na NMS ključnega pomena, saj pomagajo izključiti druge bolezni, potrdijo klinično diagnozo NMS in pomagajo odkrivati zaplete NMS (7). Noben laboratorijski izvid sam po sebi ni diagnostičen za NMS (1).

Verjetno zaradi generalizirano povišanega mišičnega tonusa (in ne zaradi hipertermije) pride do rabdomiolize, zato so v krvi povišane vrednosti serumske CK (vrednosti so navadno močno povišane; več kot 1.000 IE/l, tudi do 40.000 IE/l). Kot zaplet rabdomiolize lahko nastopi mioglobinurična odpoved ledvic (1). Ob ustreznem zdravljenju NMS naj bi začele vrednosti CK upadati. Zgodaj v razvoju sindroma in ob nepopolno razviti rigidnosti je mogoče, da nivo CK še ni povišan. Blago povišan nivo CK je sicer pogost pri bolnikih s psihiatrično boleznijo, če prejemajo številne intramuskularne injekcije ali so fizično ovirani. Vrednosti so lahko povišane tudi, kadar so dehidrirani ali podhranjeni, pri odvisnih od alkohola ali kot posledica poškodbe (7).

Povišane so tudi vrednosti alkalne fosfataze (AF), alaninske aminotransferaze (ALT), aspartatne aminotransferaze (AST), laktatne dehidrogenaze (LDH) in aldolaze (6). Serumski kalcij in magnezij sta ponavadi znižana, prisotni pa sta lahko hiperkaliemija in hiponatremija ali hipernatremija (6). Serumsko železo je po navadi znižano, zato je to občutljiv, ne pa tudi specifičen označevalec za NMS med psihiatričnimi bolniki z akutnim poslabšanjem stanja (15). Pri bolnikih z NMS je pogosta nespecifična levkocitoza s pomikom v levo ali brez njega (1, 6). Pri laboratorijski preiskavi urina je lahko prisotna proteinurija oz. mioglobinurija (6).

Bolniki s težjo klinično sliko (prisotni dispneja, tahipneja in hipertermija, lahko s pridruženimi obstrukcijsko motnjno dihanja, aspiracijsko pljučnico ali pljučno embolijo) imajo ponavadi metabolično acidozo in hipoksijo (obe potrdimo s plinsko analizo arterijske krvi), lahko pa tudi povišane vrednosti serumskih kateholaminov (1, 5, 6).

Pri skoraj vseh bolnikih z NMS je analiza likvorja pri lumbalni punkciji brez posebnosti; pri NMS so odsotni znaki okužbe, lahko pa so blago povišani nivoji proteinov (6).

Slikovni preiskavi računalniška tomografija (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MR) osrednjega živčevja lahko pokažeta difuzen edem možganovine, če so ob NMS prisotni resni metabolični zapleti, sicer pa sta brez posebnosti. Elektroencefalografijo (EEG) opravimo za izključitev nekonvulzivnega epileptičnega statusa in je načeloma brez pomembnejših sprememb; včasih pokaže spremembe, značilne za metabolično encefalopatijo oz. generalizirano počasno valovno aktivnost pri NMS (16).

## **PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA**

Patofiziološki mehanizmi, ki so vpleteni v nastanek NMS, še niso znani v celoti. Glavni mehanizem, ki ustvari klinično sliko, je verjetno pomembno in nenadno sekundarno zmanjšanje dopaminergične aktivnosti zaradi z antipsihotiki povzročene blokade dopaminskih receptorjev  $D_2$  v nigrostriatnih, hipotalamičnih, mezolimbicnih in kortikalnih poteh. Ker ta mehanizem ne pojasni vseh simptomov in znakov NMS, so bili predstavljeni tudi drugi hipotetični mehanizmi: simpatikoadrenalna disfunkcija oz. simpatikoadrenalna hiperaktivnost, relativno pomanjkanje nevrotransmitterja gamaaminomaslene kisline (GABA) ter porušeno ravnotežje med dopaminergičnim in glutamatergičnim prenosom v bazalnih ganglijih. Nobena od teh hipotez ni potrjena in nobena ne razloži pestrosti klinične slike NMS v celoti (4, 6).

Nisijima in Ishiguro sta med aktivno fazo NMS izmerila pomembno znižane nivoje homovanilne kisline v likvorju bolnikov, kar potrjuje teorijo osrednje dopaminergične blokade in hipofunkcijo dopaminergičnega sistema tudi po koncu epizode NMS. To nakazuje, da subklinična hipofunkcija dopaminergičnega sistema verjetno ostane (17). Ista avtorja sta ugotovila tudi znižane nivoje 5-hidroksiindolacetne kisline (5-HIAA) v likvorju v akutni fazi, vendar sprememba ni bila statistično značilna (17). Nivoji GABA

so bili pri bolnikih z NMS statistično značilno nižji kot pri kontrolni skupini. To verjetno pomeni, da pri NMS prihaja do GABA-nergičnega pomanjkanja (17). Pri NMS gre poleg dopaminske hipoaktivnosti verjetno tudi za motnje drugih nevrotransmitterskih sistemov (17).

Številni avtorji NMS opisujejo kot idiosinkratično reakcijo, saj se pojavlja nepredvidljivo. Drugi avtorji pa trditev o idiosinkraziji izpodbijajo, ker je le-ta vezana na majhen del populacije z genetsko predispozicijo, pri kateri reakcijo sprožijo določena zdravila v določenih okoliščinah in je odziv na zdravljenje predvidljiv (9, 18). Poznani so primeri, ko bolniki s predhodno epizodo lahko ponovno prejejo zdravilo, ki je izzvalo NMS, in se NMS ne ponovi. Zato hipoteza o idiosinkratski razlagi NMS ni verjetna (9, 18).

Nekateri avtorji NMS opisujejo tudi kot hipermetabolični sindrom ali entitet, ki ni povsem ločena od maligne hipertermije (1). Pri NMS ni dokazov, da gre za hipermetabolizem (pri maligni hipertermiji dokazi so), prav tako večina bolnikov ne umre zaradi hipertermije (9).

V patogenezo NMS so verjetno vključeni številni faktorji; gre za multifaktorsko končno stanje z variabilno klinično sliko brez jasne časovne povezave med sprožilnim faktorjem in začetkom NMS, brez enovitega odziva na zdravljenje ter s slabo predvidljivo ponovljivostjo ob ponovni izpostavitvi istemu zdravilu (9).

## **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA**

NMS povzročajo zdravila, ki vplivajo na osrednji dopaminergični sistem in delujejo kot antagonist dopaminskih receptorjev  $D_2$  v striatumu in hipotalamusu. Antipsihotiki so zdravila, ki najpogosteje povzročijo NMS, ker delujejo kot blokatorji dopaminskih receptorjev  $D_2$  (1, 19).

NMS se lahko pojavi ob terapiji s tipični mi antipsihotiki (flufenazin, haloperidol, klorpromazin) v terapevtskih odmerkih. NMS ni sindrom, ki je odvisen od odmerka zdravila, vendar je verjetnost pojava NMS večja ob uporabi višjih odmerkov (ali hitrega zviševanja odmerkov), ob parenteralnem vnosu

zdravila ali ob zamenjavi enega antipsihotika za drugega (7). Verjetno je hitrost uvajanja antipsihotikov (angl. *loading rate*) pomembnejša kot celokupna doza antipsihotičnega zdravila, čeprav nekatere raziskave to hipotezo zavračajo (6).

Tudi zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki (aripiprazol, klopazapin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, perfenazin, risperidon, tioridazin, ziprasidon) lahko povzroči NMS (1, 7, 11, 19). Atipični antipsihotiki delujejo kot šibki blokatorji dopaminskih receptorjev  $D_2$ , zato v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki povzročajo manj ekstrapiramidnih simptomov (20).

Nekateri antiemetiki (domperidon, droperidol, metoklopramid, proklorperazin, prometazin) delujejo kot antagonisti dopaminskih receptorjev  $D_2$ , zato lahko povzročajo NMS (4, 7).

Številna druga zdravila lahko povzročijo NMS ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobno stanje, npr. ob hitri ukinitvi anti-parkinsonikov (levodope ali amantadina) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. NMS pri teh bolnikih poskusimo preprečiti s postopnim zmanjševanjem odmerka zdravila (6). Litij poveča izločanje serotonina in s tem potencira inhibicijo dopamina, zato lahko sam po sebi, pogosteje pa v kombinaciji z antipsihotiki povzroča NMS (6).

Pojavnost NMS ni vezana na psihiatrično ali nevrološko diagnozo, saj se pojavlja pri bolnikih s shizofrenijo, s shizoafektivnimi motnjami, s Parkinsonovo in Wilsonovo boleznijo, Huntingtonovo horeo, z degeneracijo striatonegroma in drugimi boleznimi. Pojavnost NMS je vezana na uporabo zgoraj naštetih dopaminskih antagonistov (5, 6). Vsako zdravljenje z antagonisti dopaminskih receptorjev  $D_2$  lahko vodi v nastanek NMS, vendar je to bolj verjetno pri bolnikih, ki so zdravljeni s tipičnimi antipsihotiki, prejemajo depojne preparate, so imeli predhodno epizodo NMS, so agitirani, psihomotorično nemirni, fizično izčrpani, dehidrirani (nekateri avtorji sicer poročajo, da je dehidracija zgodnji zaplet NMS in ne dejavnik tveganja), imajo pridruženo akutno okužbo, poškodbo, so imeli nedavno operacijo, imajo akutno katatonijo, organsko okvaro možganov, HIV-encefalopatijo (NMS pri teh bolnikih nastopi tudi ob

majhnih odmerkih antipsihotikov) ali pomanjkanje serumskega železa (1, 5, 7, 11). Verjetno se NMS pogosteje pojavlja pri naštetih stanjih, ker se v teh primerih velikokrat uporablja višje odmerke antipsihotikov, se odmerke hitreje povečuje ali se uporablja parenteralne preparate. Poročali so o primeru dvojčkov s shizofrenijo, ki sta oba imela NMS, in o pojavljanju NMS v družinah (6).

Z napredovanjem raziskav o človeškem genomu smo priča tudi objavam, ki dajejo vpogled v nekatere genetske predispozicije za NMS. Suzuki s sodelavci je preučeval povezavo med NMS in Taq1 A polimorfizmom gena za dopaminski receptor  $D_2$ , ki spremeni gostoto tega receptorja in njegovo funkcijo. Pogostnost alela TaqI A1 in razmerje nosilcev alela A1 je bilo pomembno višje med bolniki, ki so razvili NMS, kar nakazuje, da je Taq1 A polimorfizem gena za dopaminski receptor  $D_2$  povezan s pojavom NMS (21). Kawanishi in sodelavci so zasledili mutacijo na genu CYP2D6 pri dveh bolnikih s predhodnimi epizodami NMS. Bolnika sta bila homozigota za mutirani alel CYP2D6 J, kar pomeni, da je njun metabolizem upočasnen, s tem pa verjetno povečana dojemljivost za NMS (22).

## DIFERENCIALNE DIAGNOZE

V svoji klasični obliki je NMS dobro prepoznaven, vendar pa so njegovi začetek, klinična slika, napredovanje in izid lahko izredno heterogeni, zato je pred diagnozo treba izključiti pogostejše vzroke za povišano telesno temperaturo, povišan mišični tonus, spremenjeno zavest in rabdomiolizo (1, 6). Upoštevajoč klinično sliko moramo izključiti različne psihotrične, nevrološke, infekcijske, endokrinološke in metabolne bolezni ter okoljska, farmakološka oz. toksikološka stanja (tabela 1). Okužbe, agitirani delirij in ekstrapiramidne simptome najpogosteje zamenjujemo z NMS (1).

Diferencialno diagnostično ločimo med dvema skupinama bolezni in stanj: stanja, ki so NMS sorodna, in NMS nesorodna stanja. Med nevroleptičnemu malignemu sindromu sorodna stanja uvrščamo akutne dizavtonomije. Te poleg disfunkcije avtonomnega živčnega sistema zaznamujeta tudi rigidnost ter povišana telesna temperatura in jih med

Tabela 1. Diferencialne diagnoze nevroleptičnega malignega sindroma (1, 4, 6). MDMA – 3,4-metilendioksimetamfetamin.

<b>Psihiatrične</b>	<p>letalna katonija  idiopatska maligna katonija  katonatska shizofrenija  agitirani delirij  rigidnost v sklopu disociativne motnje</p>
<b>Nevrološke</b>	<p>nekonvulzivni epileptični status  strukturne lezije, neoplazme možganov  akutno nastali hidrocefalus  akutna poškodba hrbtenjače  Parkinsonova bolezen, parkinsonizem  Shy-Dragerjev sindrom</p>
<b>Internistične</b>	<p>hipertiroidizem, tirotoksikozna feokromocitom  hepatična encefalopatija  akutna ledvična odpoved  avtoimunski polimiozitis</p>
<b>Infekcijske</b>	<p>meningitis, encefalitis  postinfekcijski encefalomielični sindrom  možganski absces  nevrosifilis  tetanus  sepsa  steklina</p>
<b>Farmakološke in toksikološke</b>	<p>maligna hipertermija  z antipsihotiki sproženi sindromi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parkinsonizem</li> <li>• akutna distonija</li> <li>• akutna akatizija</li> <li>• tardivna diskinezija</li> <li>• posturalni tremor</li> </ul> <p>sindromi, ki jih ne sprožijo antipsihotiki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serotoninški sindrom (inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI), inhibitorji monoamin-oksidge (MAOI), triptani, linezolid)</li> <li>• antiholinergični delirij</li> <li>• toksičnost inhibitorjev monoamin-oksidge</li> <li>• toksičnost litija</li> <li>• zastrupitev s salicilati</li> <li>• zastrupitev s strihninom</li> <li>• zloraba psihoaktivnih snovi: amfetaminov, kokaina, metamfetamina, MDMA, fenciklidina</li> </ul> <p>sindromi odtegnitve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alkohola</li> <li>• benzodiazepinov</li> <li>• baklofena ali dopaminskih agonistov</li> <li>• sedativov in hipnotikov</li> </ul>
<b>Okoljske</b>	<p>eksogena hipertermija (vročinska kap)</p>

seboj ločujemo glede na zdravila, ki so jih povzročila (7).

### **Serotoninski sindrom**

Serotoninski sindrom je predvidljiva posledica pretiranega agonizma serotoninergičnih receptorjev v osrednjem živčevju in na periferiji. Povzroča ga (med drugim) uporaba inhibitorjev ponovnega privzema serotona (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), klinično sliko pa zaznamuje triada spremenjene zavesti, hiperaktivnosti avtonomnega živčnega sistema in nevro-mišičnih nenormalnosti (23). Znaki povišane serotoninske aktivnosti segajo od tremorja in diareje v blagih primerih do delirija, mišične rigidnosti in hipertermije v hudih primerih (23). Čeprav sta serotoninski sindrom in NMS dve različni entiteti, je lahko klinična slika serotoninskega sindroma zelo podobna NMS. Pri serotoninskem sindromu se značilno pojavljajo slabost, bruhanje, diareja, ataksija, mioklonus, hiperrefleksija in tremor, ki se pri NMS pojavljajo le redko (6, 23). Rigidno povišan mišični tonus in povišana telesna temperatura sta manj izrazita kot pri NMS. Zdravljenje NMS in serotoninskega sindroma se razlikuje, zato je razlikovanje med sindromoma pomembno (24, 25).

### **Maligna hipertermija**

Simptomi in znaki maligne hipertermije se tipično pojavijo med operacijo zaradi redke primarne farmakogenetične motnje, ki jo sprožita oz. poslabšata uporaba inhalacijskih anestetikov (npr. halotana) ali mišični relaksant sukcinilholin. Klinično se kaže z močno povišano telesno temperaturo (več kot 39 °C), mišično rigidnostjo z rhabdmiolizo, mioglobinurijo in disfunkcijo avtonomnega živčnega sistema (tahikardijo, labilnim krvnim pritiskom, tahipnejo), po katerih je podobna NMS, vendar ima neagresivno zdravljenje še bolj fulminanten potek kot NMS (smrt lahko nastopi v nekaj urah, kar ni značilno za NMS) (9). Včasih so bili mnenja, da sta NMS in maligna hipertermija del istega sindroma, vendar danes vemo, da to ni res. NMS je verjetno bolj povezana z nevrotransmitterskimi motnjami, maligna hipertermija pa je povezana z nepravilnostmi nadzora kalcija v ske-

letni mišici (9). Maligna hipertermija se od NMS razlikuje v nekaj ključnih lastnostih: jasna družinska nagnjenost (avtosomno dominantno dedovanje), zdravilo je jasen sprožilni faktor (stanje se razvije znotraj ene do dveh ur po aplikaciji zdravila), jasen terapevtski odgovor na zdravljenje z dantrolenom, določljive spremembe mišičnega tkiva ob mišični biopsiji in jasen živalski model (9). Maligni hipertermiji se poskušamo izogniti s predoperativno anamnezo o zapletih splošne anestezijske pri krvnih sorodnikih (1).

### **Maligna katatonija**

Maligna katatonija je sindrom, ki ga zaznamujejo mutizem, zamotnjena zavest, ekstremna motorična agitacija ter vročina, ki lahko napredujejo do resnih motenj avtonomnega živčnega sistema, stuporja, kome in smrti. Nekateri avtorji menijo, da je maligna katatonija končna skupna pot številnih psihiatričnih in drugih bolezni. Po tej interpretaciji je NMS iatrogeni vzrok maligne katatonije (26). Vendar pa je za maligno katatonijo značilno, da se začne z ekstremno, psihotično vznemirljivostjo, agitacijo, motorični znaki pa spominjajo na pozitivne fenomene (disonična drža, voščena upogljivost, stereotipni ponavljajoči se gibi), medtem ko se NMS po navadi začne s povišanim mišičnim tonusom. Laboratorijske preiskave pri maligni katatoniji so po navadi v mejah normalnega. Kljub naštetim razlikam pa je v praksi ločevanje med obema stanjema lahko težko (7). Pri katatoniji so terapevtska izbora benzodiazepini (navadno se uporablja lorazepam), pri NMS pa je terapija drugačna (glej spodaj) in benzodiazepini niso nujno njen sestavni del. Katatonija je sicer dejavnik tveganja za razvoj NMS, če v katonični fazi uporabljamo antipsihotike, zato ob zapletih in sumu na NMS vedno ukinemo antipsihotike (1, 3, 27).

### **Toksikološki sindromi**

Za antiholinergični sindrom osrednjega živčevja (antiholinergični delirij), ki nastopi ob načrtni ali naključni zastrupitvi z antiholinergiki, sta značilni encefalopatija in povišana telesna temperatura, ob tem pa se pojavljajo tudi midriaza, zardelost obraza in rdečina drugih delov kože ter distenzija sečnega

mehurja. Druge značilnosti NMS (potenje, rigidnost, povišane vrednosti serumske CK) po navadi niso prisotne.

Akutna zastrupitev s psihoaktivnimi snovmi, ki se uporabljajo kot rekreativne droge – kokain in ekstazi (MDMA, 3,4-metilendioksimetamfetamin), lahko klinično spominja na NMS. Običajno kokain in ekstazi vzbujata občutke euforije, povečane energije in pozornosti, ki pa se lahko manifestirajo tudi kot psihomotorična agitacija, delirij in psihoza. Včasih se razvija hipertermija in rhabdomyoliza (po navadi v povezavi s fizično izčrpanostjo in povišanimi okoljskimi temperaturami), rigidnost pa se v primerjavi z NMS ne razvije (6). Ekstazi lahko povzročijo tudi serotonin-ski sindrom (7). Številna druga zdravila in psihoaktivne snovi (predvsem fenciklidin in odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov) lahko povzročijo stanje, ki po simptomih in znakih včasih spominja na NMS (1). NMS naj bi bil pogostejši pri bolnikih, ki poleg prejemanja antipsihotikov zlorabljajo psihoaktivne snovi, vendar raziskave primerov s kontrolami tega niso zanesljivo potrdile (7).

454

## **Vročinska kap**

Pri vročinski kapi je anamneza odločilnega pomena za diferencialno diagnostiko. Težje je odločanje, ko gre za vročinsko kap pri bolniku, ki prejema antipsihotike. Ob prevladujočih znakih vročinske kapi je koža ponavadi topla in suha, prisotna pa sta tudi znižan mišični tonus (mišična ohlapnost) in nizek krvni pritisk, kar olajša razlikovanje. Pri NMS je koža topla in vlažna, mišični tonus je povečan, krvni pritisk pa zvišan ali nihajoč (1, 3, 6).

## **Z antipsihotiki povzročene motnje gibanja**

Z zdravili povzročene motnje gibanja se razvijejo akutno in jih povzročajo antagonisti dopaminskih receptorjev (antipsihotiki in antiemetiki). Z antipsihotiki povzročene motnje gibanja, ki se razvijejo hitro, so akutne distonične reakcije, akatizija (subjektivni občutek mišične napetosti, ki povzroči motorični nemir) in NMS, počasi pa se razvija tardivna diskinezija ter z zdravili povzročen parkinsonizem. Med z antipsihotiki povzročeni (akutnimi) motnjami gibanja je NMS

najredkejša in najresnejša (18, 28). NMS je včasih težko ločiti od ekstrapiramidnih neželenih učinkov tipičnih antipsihotikov. Slednji so pogosti in jih v svojem življenju izkusi okoli dve tretjini institucionaliziranih bolnikov z akutnimi duševnimi motnjami, v danem trenutku pa jih ima okoli tretjina institucionaliziranih bolnikov z duševnimi motnjami (18, 29). Na pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov ob uporabi antipsihotikov vpliva več dejavnikov: starost, psihiatrična diagnoza in psihopatologija, odmerek antipsihotika ter trajanje izpostavljenosti antipsihotikom. Največjo napovedno vrednost za pojav neželenih učinkov naj bi imela dolžina zdravljenja s tipičnimi antipsihotiki.

K dovetnosti za ekstrapiramidne neželene učinke antipsihotične terapije naj bi vplivali tudi genetski faktorji (29). Pozitivna družinska anamneza za primarne motnje gibanja (Parkinsonova bolezen, tremor, distonija) ima pomembno napovedno vrednost za pojav ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih, ki prejema antipsihotike (tipične ali atipične), kar morda pomeni, da imajo primarne in sekundarne motnje gibanja skupne genetske faktorje; morda gre za disfunkcijo na skupnih dopaminergičnih poteh, ki so pomembne pri motnjah gibanja in pri psihotičnih motnjah (29). Tudi druga zdravila, ki delujejo na dopaminergični sistem (npr. levodopa), povzročajo motnje gibanja. Te so v nekaterih primerih lahko še hujše kot pri osnovni bolezni, zaradi katere so bila ta zdravila predpisana (30).

## **Infekcijske bolezni**

Pomembno je izključiti okužbe osrednjega živčevja, posebej virusne encefalitise oz. meningitise (1). Klinična slika, potek bolezni (prodromi virusne bolezni, glavoboli, pozitivni meningealni znaki, krči, fokalni nevrološki znaki) in izvid lumbalne punkcije ob slikovnih preiskavah osrednjega živčevja nam pomagajo opredeliti, ali gre za okužbo osrednjega živčevja.

## **ZDRAVLJENJE**

NMS pri hospitaliziranih bolnikih je psihotrično oz. nevrološko nujno stanje, saj odlašanje z ustreznimi terapevtskimi ukrepi lahko



stanje pomembno poslabša in vodi v smrt. Zato je zgodnje prepoznavanje NMS ključnega pomena za preprečevanje zapletov (6). Prvi in najpomembnejši terapevtski pristop je ukinitve antipsihotikov oz. zdravila, ki je povzročilo NMS (4). Po ukinitvi peroralnih antipsihotikov NMS spontano izzveni. Če bolnik prejema litij, antiholinergike ali zdravila, ki delujejo serotonergično, je treba zaradi sinergističnih antidopaminergičnih učinkov teh zdravil razmišljati tudi o njihovi ukinitvi (7). Četudi obstaja dvom, ali gre za NMS, je stanje treba zdraviti enako agresivno, saj tako ukrepanje prepreči morebiten smrtni izid (4, 6).

Po ukinitvi peroralnih zdravil, ki so povzročila NMS, je potek sindroma po navadi omejen; povprečen čas do okrevanja je 7–10 dni (dve tretjini bolnikov okrevata po tednu dni, skoraj vsi pa po mesecu dni). Daljše epizode NMS lahko povzroči uporaba dolgodelujočih antipsihotikov v obliki depojskih preparatov. Obstajajo tudi poročila o primerih, pri katerih sta katatonija in parkinsonizem vztrajala še več tednov po razrešitvi akutnih metaboličnih simptomov NMS (1).

### **Podporno zdravljenje**

Zdravljenje NMS je individualizirano, prilagojeno klinični sliki. Ob NMS, ki poteka z zapleti ali resno klinično sliko, je potrebno podporno zdravljenje, zato tak bolnik sodi na oddelek intenzivne nege (4). Po ukinitvi antipsihotika skrbimo za stabilnost srčnožilnega sistema z antiaritmiki, srčnimi vzpodbujevalniki in/ali mehanično ventilacijo. Vzdržujemo euvolemično stanje in elektrolitsko ravnotež z intravenskim dovajanjem tekočin (upoštevamo tudi izgubo tekočin s potenjem in insenzibilno perspiracijo) (4). Ker antimuskularniki lahko ob razvijajoči se hipertermiji v sklopu NMS stanje poslabšajo, se jim izogibamo (9). Če ob NMS nastopi pomembna hipertenzija, krvni tlak znižujemo; lahko uporabljamo zdravila, ki povzročajo vazodilatacijo perifernih žil, saj s tem prispevamo k zniževanju telesne temperature. Upoštevaemo priporočila za zdravljenje hipertenzivne krize, saj jasnih priporočil glede antihipertenzivov prvega izbora pri NMS ni (7). Zdravimo morebitno respiracijsko insuficienco in morebitne spremljajoče okužbe. Ob velikem obsegu rabdomiolize (močno povišane vred-

nosti CK) poskušamo preprečiti akutno ledvično odpoved, zato dodajamo veliko intravenskih tekočin in skrbimo za alkalizacijo urina (4, 31).

Za preprečevanje koagulopatij in globoke venske tromboze pri NMS uporabljamo heparin ali nizkomolekularni heparin. Povišano telesno temperaturo agresivno znižujemo predvsem s fizikalnimi pristopi (ohlajevalne odeje, ledeni obkladki v pazduhah, želodčna lavaža z ledeno mrzlo vodo), lahko pa tudi farmakološko (paracetamol, acetylsalicilna kislina) (4). Če je bolnik agitiran, lahko uporabljamo benzodiazepine (po navadi klonazepam ali lorazepam) (7).

### **Medikamentozno zdravljenje**

NMS je iatrogeno povzročena samoomejujoča bolezen. Ko ukinemo peroralno zdravilo, ki je povzročilo NMS, ob podpornem zdravljenju simptomi izzvenijo sami po sebi. Če temu ni tako ali gre za hudo obliko NMS, lahko začnemo z empiričnim medikamentoznim zdravljenjem. Indikacije za začetek medikamentoznega zdravljenja se razlikujejo med avtorji. Ker gre za redko, vendar nujno stanje, so priporočila za farmakološko zdravljenje večinoma osnovana na kliničnih izkušnjah, prikazih primerov in splošnih prepričanjih. Raziskave NMS so opravljene na majhnih vzorcih in po navadi niso prospektivne randomizirane, zato so zaključki pristranski. Učinkovitost farmakološkega zdravljenja ni nesporno dokazana, zaključki raziskav so pogosto nasprotujoči in ostajajo predmet razprav (4, 32).

Po navadi se za medikamentozno zdravljenje NMS priporoča dopaminergične agoniste  $D_2$ , kot je bromokriptin, ki naj bi ponovno vzpostavil dopaminergični tonus in ga psihični bolniki dobro prenašajo. Bromokriptin dajemo peroralno ali preko nazogastrične sonde. Največji dnevni odmerek je 40 mg, vendar odmerek za posameznega bolnika titriramo; začetni odmerek 2,5 mg trikrat na dan povečujemo za 2,5 mg vsakih 24 ur do učinka (4). Zdravljenje z bromokriptinom navadno nadaljujemo še deset dni po tem, ko se začnejo simptomi in znaki NMS izboljševati (pri depojskih preparatih antipsihotikov ga dajemo tudi 2–3 tedne), in ga nato postopno ukinitvamo. Uporaba dopaminskih agonistov lahko poslabša psihične simptome, zato je njihova

uporaba upravičena, če NMS ob ukinitvi antipsihotikov in podporni terapiji ne izzve-  
neva (33).

Še vedno se poroča tudi o uporabi dantrolena in amantadina (19). Dantrolen je neposredno delujoč mišični relaksant, ki zavira znotrajcelično sproščanje kalcija iz sarkoplazemskega retikuluma in je učinkovit pri zdravljenju maligne hipertermije, ker v nekaj minutah po aplikaciji zmanjšuje tvorbo energije in rigidno zvišan mišični tonus. Dajemo ga intravenozno – začetnemu bolusu 1–2,5 mg/kg sledimo z 1 mg/kg telesne mase bolnika vsakih 6 ur do največjega odmerka 10 mg/kg/dan (4). Peroralno dantrolen dajemo v odmerkih 50–200 mg/dan pri epizodah NMS blažjega poteka ali ob prehodu iz intravenoznega zdravljenja pred ukinitvijo zdravila (4). Priporočila o dolžini zdravljenja in načinu ukinitve zdravila (abruptno ali počasno zmanjševanje odmerka) se razlikujejo med posameznimi avtorji. Zaradi možne hepatotoksičnosti naj ga ne bi uporabljali pri bolnikih z močno patološkimi jetrnimi testi in naj bi ga ukinili, ko se simptomi umirijo (4). Retrospektivne analize kažejo, da naj bi uporaba bromokriptina in dantrolena pospešila klinični odziv na zdravljenje, morda pa tudi zmanjšala smrtnost, vendar je zanesljivost teh ugotovitev vprašljiva zaradi pristranosti in raziskav, ki kažejo, da dantrolen in bromokriptin celo podaljšata potek NMS in zvečata pojavnost zapletov (34–36). Amantadin ima dopaminergične in antiholinergične učinke in ga lahko uporabljamo namesto bromokriptina. Odmerek titriramo do največjega odmerka, ki je 200 mg na 12 ur.

Pri NMS lahko uporabljamo tudi benzo-diazepine (peroralno ali parenteralno), ker zmanjšujejo agitacijo in pripomorejo k mišični relaksaciji ter pospešijo okrevanje pri blagih primerih NMS (4). V diagnostično nejasnih primerih akutnega NMS, predvsem tistih, ki so se začeli s katatoničnimi simptomi, je smiselno poskusiti z lorazepamom v odmerku 1–2 mg parenteralno (1).

### **Zdravljenje z elektrokonvulzivno terapijo**

Hermesh s sodelavci je leta 1987 objavil prvi primer NMS, ki se je terapevtsko odzval na elektrokonvulzivno terapijo (EKT) (37, 38).

Pri bolnikih z duševnimi motnjami je pogosto potrebna antipsihotična terapija, vendar le-te v luči nedavnega oz. potekajočega NMS ne moremo uporabiti. Razlog, da uporabljamo EKT pri NMS je tudi, da gre za uspešno terapevtsko modaliteto pri maligni katatoniji in parkinsonizmu (7). Prospektivne, randomizirane in nadzorovane raziskave, ki bi potrdile učinkovitost EKT pri NMS ne obstajajo. Pregled objavljenih primerov pa kaže nižjo stopnjo smrtnosti pri pacientih, ki so prejeli EKT kot pri tistih, ki so bili zdravljeni le podporno (39). Interpretacija rezultatov je težavna, ker potek in dolžina trajanja NMS pred EKT nista enaka pri vseh bolnikih.

EKT je sorazmerno varen terapevtski pristop pri NMS, ki je odporna na medikamentozno zdravljenje, če skrbimo za preprečevanje srčnožilnih in nevroloških zapletov ter zapletov anestezije, ki je potrebna ob EKT (možnost pridružene maligne hipertermije; sukcinilholin lahko povzroči hiperkaliemijo, motnje srčnega ritma pri bolnikih z rabdomiolizo in avtonomno disfunkcijo) (4). Zato EKT uporabljamo pri bolnikih, ki se ne odzovejo na druge terapevtske ukrepe in pri katerih potrebujemo nefarmakološko psihotropno zdravljenje (1, 19). Zdravljenja z EKT v Sloveniji ne uporabljamo.

### **KLINIČNI PRIMER 1**

49-letni mizar se je v tej starosti prvič zdravil zaradi psihotične simptomatike s slušnimi halucinacijami in paranoidnimi blodnjami. CT glave je takrat pokazal začetno atrofijo. V starosti 57 let je bil petič hospitaliziran zaradi psihotičnih doživetij, ob katerih je bil povsem grozav. Zaradi tega je prejemal olanzapin, haloperidol, diazepam, biperiden in karbamazepin. Po šestih mesecih zdravljenja je bil še vedno psihotičen. Uvedeni so bili risperidon 1 mg dvakrat dnevno, promazin 50 mg trikrat dnevno in lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Zaradi povišanega mišičnega tonusa in povišane telesne temperature je bila ukinjena vsa terapija. Čez dva dni je bil premeščen na psihiatrično kliniko. Ob sprejemu na vprašanja večinoma ni odgovarjal, zato orientiranosti ni bilo mogoče zanesljivo oceniti. Opazna je bila hipomimija obraznih mišic, toga drža s povečanim mišičnim tonusom in tremorjem

rok, izrazita distonija trupa (sindrom Pisa), zaradi česar je komaj vzdrževal ravnotežje pri hoji. Opazno je bilo obilno znojenje, bil je febrilen (38,7 °C).

Tretji dan po ukinitvi antipsihotika so bile vrednosti laboratorijskih izvidov (normalne vrednosti v oklepajih): CK; 22,7 mcat/l (0,17–2,08), serumski mioglobin: 888 mcg/l (do 70), levkociti:  $15,3 \times 10^9/l$  (4,0–10,0), nevtrofilci: 83 % (40–75 %), CRP: 98 mg/l (do 5). Uvedli smo lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Šesti dan po ukinitvi antipsihotika je telesna temperatura upadla. Osmi dan po ukinitvi so bile vrednosti CK in serumskega mioglobina nižje – CK: 8,0 mcat/l, serumski mioglobin: 194 mcg/l. Dopaminskih agonistov in dantrolena nismo uporabili.

V starosti 59 let je bil desetič hospitaliziran, ker je v preteklosti že poskušal narediti samomor in je postal ponovno bolj vznemirjen ter zaskrbljen za družino in hišo. Ob sprejemu je prejemal haloperidol 10 mg trikrat dnevno, promazin 100 mg trikrat dnevno, sulpirid 400 mg trikrat dnevno, klonazepam 1,5 mg trikrat dnevno. Kljub visokim odmerkom antipsihotika je bil preganjalno blodnjav brez prisotnih halucinacij.

Bil je subfebrilen (37,2 °C), vsestransko neorientiran, parkinsonske drže, izražena je bila distonija trupa v desno in hipomimičnost. Tretji dan hospitalizacije je telesna temperatura porasla do 38,2 °C, začel se je obilno znojiti, težko požirati, zaradi retence urina je bil uveden urinski kateter. Laboratorijske preiskave so pokazale povečane vrednosti CK: 20,9 mcat/l, serumskega mioglobina: 2020 mcg/l, levkocitov:  $17,0 \times 10^9/l$ , nevtrofilcev: 86 %, CRP: 109 mg/l in hitrost sedimentacije eritrocitov (sedimentacijska reakcija, SR): 26 mm/h (normalna vrednost: 0–15).

Uvedli smo lorazepam 2,5 mg trikrat dnevno in bromokriptin 5 mg dvakrat dnevno. Vrednost mioglobina se je normalizirala po treh dneh, ko je tudi izzvenela povišana telesna temperatura. Vrednost serumske CK je dosegla normalne vrednosti po desetih dneh. Ker je kasneje ponovno postal psihotičen in fizično nasilen, smo uvedli antipsihotike. Ob odpustu je bil vsestransko primerno orientiran, na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je dosegel 24 točk, prejemal je zuklopentisol 20 mg trikrat dnevno,

promazin 200 mg trikrat dnevno in klonazepam 2 mg trikrat dnevno.

## KLINIČNI PRIMER 2

Pred sprejemom v starosti 55 let je bolnik, ki se je pred tem zaradi paranoidne shizofrenije zdravil že 14 let, prejemal antipsihotik zuklopentisol. Zaradi imperativnih halucinacij in blodenj (iz veselja so mu govorili, naj se ubije) je bil ponovno sprejet. Začel je prejemati klozapin 50 mg trikrat dnevno, biperiden 2 mg trikrat dnevno in lorazepam 2,5 mg trikrat dnevno. Kasneje je bil redkobeseden, spontano je ponavljal le, da bo umrl. Ob tem je bil hipomimičen, s poudarjeno togo držo, roki je imel v semiflektiranem položaju z iztegnjenimi prsti. Pasivno dvignjeno roko je le zelo počasi spustil. Enajsti dan hospitalizacije je postal febrilen (38,0 °C). V naslednjih dnevih je telesna temperatura nihala 36,8–39,0 °C.

Pomembno spremenjene so bile vrednosti laboratorijskih izvidov (normalne vrednosti so v oklepaju): CK: 198 mcat/l (0,17–2,08), serumski mioglobin: 1650 mcg/l (do 70), mioglobin v urinu: 5,6 mg/l, levkociti:  $9,3 \times 10^9/l$ , nevtrofilci: 88 %, CRP: 115 mg/l (do 5), AST: 2,76 mcat/l (0–0,6), kalij: 3,70 mmol/l (3,80–5,50), železo: 5,5 mcmmol/l (10,7–28,6).

Prejemati je začel bromokriptin 5 mg trikrat dnevno in lorazepam 5 mg trikrat dnevno. Po enem tednu je vrednost CK padla na 27,1 mcat/l, mioglobina pa na 155 mcg/l. Ukinitvi smo bromokriptin in zmanjševali odmere lorazepama. Povišana telesna temperatura je izzvenela v 14 dneh. Mišični tonus ni bil več povišan. Opravljeni CT glave ni pokazal patoloških sprememb. EEG je pokazal normalen izvid. Odpuščen je bil z olanzapinom 10 mg zvečer.

## RAZPRAVA

Kot nakazujejo primera, številni bolniki lahko dolgo prejemajo antipsihotike brez težav, preden se razvije NMS. Tudi po epizodi NMS je mogoče (če stanje bolnika to terja) varno ponovno uvesti antipsihotično terapijo; v redkih primerih celo isto zdravilo, ki je sprožilo epizodo NMS brez ponovnega tovrstnega zapleta (2). Pomembno se je zavedati, da so bolniki s predhodno epizodo NMS dojemljivejši za

ponoven pojav tega sindroma, kot kaže prvi klinični primer. Pogostnost ponovitve NMS ni znana, saj raziskave poročajo o različnih stopnjah relapsa (med 10% in 90%). Da bi se izognili ponovni epizodi NMS pri uvajanju antipsihotikov, upoštevamo previdnostne ukrepe (4). Izogibamo se uporabi antipsihotikov vsaj dva tedna (ali do šest tednov pri depojskih preparatih oz. več kot dva tedna, če so še prisotni rezidualni znaki po peroralnih antipsihotikih) po epizodi NMS. Izogibamo se potentnim antipsihotikom in velikim odmerkom dopaminskih antagonistov (začnemo z majhnimi odmerki in jih počasi titriramo) ter parenteralnim pripravkom in sočasni uporabi litija. Skrbimo za dobro hidracijo in ustrezno zdravljenje pridruženih bolezni ter pozorno spremljamo vitalne in nevrološke znake, da morebitno ponovitev NMS zaznamo zgodaj (4, 40).

Čeprav ni raziskav, ki bi pri zdravljenju dokazovale večjo učinkovitost uporabe dopaminskih agonistov od placeba, jih pogosto priporočajo. V našem primeru je bolnik iz prvega kliničnega primera prvič okreval brez uporabe dopaminskih agonistov, drugič ob uporabi slednjih. Morda so se zaradi teh laboratorijske vrednosti CK in mioglobina hitreje normalizirale. Ob uporabi dopaminskih agonistov tvegamo poslabšanje psihotičnih simptomov, zato jih uporabljamo po skrbnem premisleku pri NMS s hušjim potekom. Uporaba benzodiazepinov je verjetno smiselna, ne le zaradi mišičnorelaksantnega delovanja slednjih, temveč tudi zaradi osnovnega anksiolitičnega delovanja, ki je pri bolnikih s psihozo lahko zaželeno, še zlasti, kadar so izraziteje vznemirjeni. Najpomembnejši ukrep pa je pravočasno prepoznavanje NMS in takojšnja ukinitvev antipsihotika. Klinična slika se je

v obeh primerih kmalu po ukinitvi antipsihotične terapije in začetku medikamentozne terapije začela pomembno izboljševati; z zgodnjo prepoznavo in hitro ustrezno terapijo smo preprečili zaplete in potrebo po agresivnejši obravnavi, bolnika pa nista imela posledic.

## ZAKLJUČEK

NMS je resen zaplet zdravljenja z dopaminskimi antagonistami D<sub>2</sub>, ki so v praksi največkrat tipični ali atipični antipsihotiki. Je najredkejša z antipsihotiki povzročena motnja gibanja z rigidno povišanim mišičnim tonusom, ki jo spremljajo spremenjena zavest, vročina in disfunkcija avtonomnega živčnega sistema. Laboratorijski izvidi z izjemo povišane serumske CK niso specifični, lahko pa pomagajo izključiti nekatere druge bolezni. Patofiziološka podlaga NMS še ni povsem jasna. Diferencialno diagnostično moramo izključiti nekatera pogostejša psihiatrična, nevrološka, infektivska in internistična stanja ter vročinsko kap.

Predstavljena primera prikazujeta tipično klinično sliko NMS, korektno izveden diagnostični postopek in ustrezne terapevtske ukrepe. Najpomembnejša terapevtska ukrepa sta zgodnje prepoznavanje NMS in ukinitvev zdravila, ki je NMS povzročilo. Poleg tega je potrebno spremljanje vitalnih funkcij in morebitno podporno zdravljenje, zato tak bolnik sodi na oddelek intenzivne nege. Lahko uvedemo tudi empirično zdravljenje z bromokriptinom, dantrolenom, amantadinom ali benzodiazepini, vendar ni prepričljivih dokazov, da je tako ukrepanje resnično učinkovito. NMS je življenjsko nevaren zaplet, ki ob zgodnjem prepoznavanju in ustreznem zdravljenju izzveni brez trajnih posledic.

## LITERATURA

1. Strawn JR, Keck PE, Caroff ST. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (4): 870–6.
2. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985; 142 (10): 1137–45.
3. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangí AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv*. 1998; 49 (9): 1163–72.
4. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: A review for neurohospitalists. *The Neurohospitalist* [internet]. 2011 [citirano 2011 May 8]; 1: 41–7. Dosegljivo na: <http://nh.sagepub.com/content/1/1/41.full>
5. Šteblaj A, Tavčar R, Dermovšek MZ. Nevroleptični maligni sindrom. *Med Razgl*. 1997; 36 (1): 95–101.

6. Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology and treatment. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 219–28.
7. Wijdicks EFM. Neuroleptic malignant syndrome [internet]. Waltham: UptoDate; 1992–2011 [citirano 2011 Apr 15]. Dosegljivo na: [http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search\\_result&selectedTitle=1&42](http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&selectedTitle=1&42)
8. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. Un neuroleptique majeur non phenothiazine at non reserpine, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Annales Medico-Psychologiques*. 1960; 118 (1): 145–52.
9. Gillman KP. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord*. 2010; 25 (12): 1780–90.
10. Pi EH, Simpson GM. Medication-induced movement disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p. 2266–71.
11. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome – a case review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2003; 18 (4): 301–9.
12. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatry Association; 1994. p. 739–42.
13. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (8): 1156–8.
14. Pope HG, Keck PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1986; 143 (10): 1227–33.
15. Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (6): 499–507.
16. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989; 146 (6): 717–25.
17. Nisijima K, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psychiatr Res*. 1995; 29 (3): 233–44.
18. Margetić B, Aukst Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19 (5): 429–35.
19. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, et al. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 49–50
20. Janno S, Holi M, Tuisku K, et al. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (1): 160–3.
21. Suzuki A, Kondo T, Otani K, et al. Association of TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (10): 1714–6.
22. Kawanishi C, Hanihara T, Shimoda Y, et al. Lack of association between neuroleptic malignant syndrome and polymorphisms in the 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor genes. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (9): 1275–7.
23. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352 (11): 1112–20.
24. Gillman KP. Neuroleptic malignant syndrome: half a century of uncertainty suggest a Chimera (letter to the editor). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19 (8): 876–7.
25. Haddow AM, Harris D, Wilson M, et al. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. *BMJ*. 2004; 329 (7478): 1333–5.
26. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. 1986; 143 (11): 1374–81.
27. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull*. 2010; 36 (2): 239–42.
28. Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol*. 2005; 252 (11): 1299–306.
29. Lencer R, Eismann G, Kasten M, et al. Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry*. 2004; 185: 465–71.
30. Damier P. Drug-induced dyskinesias. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (4): 394–9.
31. Lappa A, Podestà M, Capelli O, et al. Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (7): 976–7.
32. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care* [internet]. 2006 [citirano 2011 May 8]; 11: R4. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151884/>
33. Ecker D, Unrath A, Kassubek J, et al. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* [internet]. 2009 [citirano 2011 Jun 14]; 9: 23. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704166/?tool=pubmed>
34. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989; 149 (9): 1927–31.
35. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991; 27 (3): 381–4.

36. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 709-12.
37. Hermesh H, Aizenberg D, Wiezman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 75 (3): 237-9.
38. 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.
39. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1991; 7 (2): 111-20.
40. Susman VL, Addonizio G. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176 (4): 234-41.

Prispelo 16. 6. 2011