

Nevroleptični maligni sindrom Neuroleptic malignant syndrome

Anton Šteblaj*, Rok Tavčar**, Mojca Z. Dernovšek***

Ključne besede
nevroleptični maligni sindrom

Key words
neuroleptic malignant syndrome

Izveček. Nevroleptični maligni sindrom je redek, a življenjsko nevaren zaplet zdravljenja z nevroleptiki in drugimi psihotropnimi snovmi. Na osnovi pregleda literature avtorji opisujejo pogostnost motnje in razpravljajo o možnih vzrokih. Večina podatkov kaže na vpletenost dopamina in drugih nevromediatorjev v nastanek nevroleptičnega malignega sindroma. Dejavniki tveganja so prejšnje epizode sindroma, dehidracija, psihofizični nemir, večji odmerki in parenteralno dajanje nevroleptikov. Nevroleptični maligni sindrom je pogostejši tudi pri bolnikih z organsko okvaro možganov ter pri tistih, ki prejemajo litij. Diagnozo nevroleptičnega malignega sindroma določajo zvišana telesna temperatura, mišična okorelost, motnje zavesti in motnje delovanja avtonomnega živčevja, ki se pojavijo ob zdravljenju s psihotropnimi zdravili. Če ni zapletov, traja sindrom navadno 7–10 dni. Nevroleptični maligni sindrom zdravimo na oddelku za intenzivno zdravljenje predvsem s splošnimi ukrepi in pri težjih oblikah tudi z dopaminskimi agonisti in dantrolenom. Ob ustreznem zdravljenju se je smrtnost v zadnjih letih po podatkih iz literature zmanjšala s 25 % na 10 %.

Abstract. Neuroleptic malignant syndrome is rare, but potentially fatal complication of treatment with neuroleptics and other psychotropic drugs. The authors review the relevant literature and discuss the incidence and possible etiology of this disorder. Most studies have confirmed the role of dopamine and other neuromediators in the etiology of neuroleptic malignant syndrome. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome include previous episodes of neuroleptic malignant syndrome, dehydration, agitation, high dosage and parenteral administration of neuroleptics. Neuroleptic malignant syndrome is more frequent in patients with organic brain disease, and in subjects receiving lithium. Clinical symptoms include hyperthermia, muscular rigidity, disturbances of consciousness and autonomic dysfunction. Neuroleptic malignant syndrome with an uncomplicated course lasts about 7 to 10 days. Patient with neuroleptic malignant syndrome are given non-specific supportive treatment in intensive care units. Dopamine agonists and dantrolene are useful in more severe cases. According to the literature data, appropriate therapy has decreased mortality rates associated with neuroleptic malignant syndrome from 25 % to 10 % in the recent years.

Uvod

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je najhujši zaplet uporabe nevroleptikov oziroma antipsihotikov (1, 2). Med poskusi klinične uporabe haloperidola je NMS leta 1960 naključno odkril Delay (*cit. Velamoor (3)*) s sodelavci. NMS se pojavi v kratkem času po uvedbi nevroleptičnega zdravljenja. Njegova incidenca je med 0,02 % in 3,23 % (4–6). Smrtnost je bila pred letom 1984 okrog 25 % kasneje pa se giblje okrog 10 % ali celo manj (4, 5). NMS najdemo pri vseh starostnih skupinah, med spoloma ni razlik v pogostnosti (1). Lahko se pojavi pri zdravljenju vseh nevropsihiatričnih motenj, pogostej-

*Anton Šteblaj, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

**As. dr. Rok Tavčar, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

***As. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

ši pa je pri stanjih izčrpanosti, psihomotoričnem nemiru in dehidraciji ter pri organski okvari možganov (2, 4, 6, 7). V zadnjem času opisujejo pogosto pojavljanje NMS pri bolnikih s HIV-encefalopatijo, zdravljenih z majhnimi odmerki nevroleptikov (8). Po dosegljivih podatkih doslej v slovenski psihiatrični literaturi ni bilo opisov bolnikov z NMS, čeprav je bil sindrom pri nekaterih bolnikih zanesljivo dokazan. Natančnih podatkov o pogostnosti sindroma v Sloveniji nimamo, vendar se samo na Psihiatrični kliniki v Ljubljani letno zdravi vsaj en bolnik z NMS.

Simptomi in znaki ter diagnostični kriteriji

Zanesljivih oziroma splošno sprejetih diagnostičnih kriterijev za nevroleptični maligni sindrom še nimamo. Vendar večina avtorjev (1) na osnovi pregleda pojavljanja simptomov pri večjem številu bolnikov predlaga kriterije, predstavljene v tabeli 1.

Tabela 1. *Diagnostični kriteriji za nevroleptični maligni sindrom.*

-
- **Sočasno zdravljenje z nevroleptiki (tudi do 7 dni po ukinitvi peroralnega nevroleptika oziroma 2–4 tedne po zadnji injekciji depopreparata)**
 - **Zvišana telesna temperatura (nad 38 °C)**
 - **Mišična okorelost**
 - **Prisotnost vsaj petih od naslednjih znakov:**
sprememba v duševnem stanju (motnje zavesti),
hipertenzija ali hipotenzija,
tahipneja ali hipopneja,
znojenje ali slinjenje,
motnje artikulacije ali požiranja,
tremor,
inkontinenca,
povečanje aktivnosti kreatin kinaze v serumu ali mioglobininurija,
levkocitoza,
metabolna acidoza
 - **Odsotnost drugih vzrokov nastalega stanja (druga zdravila, sistemske ali nevrološke bolezni)**
-

Poleg povečanega mišičnega tonusa (v 97 %) sta pogosto prisotna še grobonihen tremor in mioklonus (1). Ostali ekstrapiramidni in bulbarni znaki, kot so distonije, motnje požiranja, motnje artikulacije, opistotonus, okulogirne krize in diskinezije, so prisotni redkeje (9). Spremembe duševnega stanja so prisotne pri skoraj vseh bolnikih (1). Najdemo motnje zavesti od zmedenosti, delirija, stuporja do kome. Nestabilnost avtonomnega živčevja se kaže predvsem kot tahikardija in nihanje krvnega tlaka.

V preglednem članku Velamoor in sodelavci (3) opisujejo najpogostejši vrstni red pojavljanja simptomov: spremembe duševnega stanja in mišična okorelost, povišana temperatura in motnje v delovanju avtonomnega živčevja. Že pred temi glavnimi znaki pa dostikrat najdemo motnje artikulacije, motnje požiranja in slinjenje.

Noben laboratorijski izvid ni specifičen za NMS. V 95 % najdemo povečano aktivnost mišične frakcije kreatin kinaze v serumu in nespecifično levkocitozo, v 75 % metabolno acidozo ter mioglobinurijo v 67 % (1). Predvsem aktivnost kreatin kinaze kaže resnost bolezenskega stanja. Vendar so opisali tudi veliko povečanje aktivnosti kreatin kinaze ob odsotnosti drugih znakov NMS pri bolnikih, ki so prejeli klopazapin (10). Aktivnosti ostalih encimov v serumu, kot so laktat dehidrogenaza, aminotransferaze in aldolaza, so lahko zmerno povečane (1). Redko najdemo tudi druge nenormalne izvide biokemičnih preiskav. Računalniška tomografija glave in slikanje z jedrsko magnetno resonanco ne pokažeta posebnosti. Mnogi avtorji so prepričani, da blažje oblike NMS dostikrat niso prepoznane (11, 12).

Dejavniki tveganja, etiologija in patogeneza

Po literaturi lahko naslednji dejavniki sprožijo pojav NMS (13–15): uvedba velikih odmerkov psihotropnih snovi, zlasti nevroleptikov (odmerek, ki ustreza najmanj 500 mg klorpromazina), parenteralno zdravljenje, hitro ali veliko povečanje odmerka nevroleptika ali drugih zdravil in sočasna uporaba večih zdravil.

Caroff in Mann (1) navajata vpletenost haloperidola v skoraj polovici primerov NMS. Podobno ugotavlja tudi Addonizio (16), ki je med 115 bolniki z NMS našel uporabo haloperidola pri 61 bolnikih (57 %). NMS se pojavlja tudi pri drugih nevroleptikih, npr. cuklopentiksolu (17), in pri atipičnih nevroleptikih klopazapinu (18) in risperidonu (19). Nadaljnjo nevarnost za pojav NMS predstavlja sočasno zdravljenje z drugimi psihotropnimi snovmi (antidepresivi, anksiolitiki, antiparkinsoniki, litijem, karbamazepinom (20–23)).

Mehanizem nastanka NMS ni znan. Zaradi povezanosti NMS z zdravili, ki delujejo na dopaminski sistem, je nastala teorija o vpletenosti dopamina (7). NMS naj bi sprožila blokada dopaminskih receptorjev v bazalnih ganglijih in hipotalamusu (20, 24, 25) oziroma relativno pomanjkanje dopamina (7). Tudi uspešnost zdravljenja NMS z bromokriptinom in levodopo kaže na vpletenost dopamina pri tem sindromu. Prav tako lahko pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih z agonisti dopaminskih receptorjev, nenadna ukinitve teh zdravil sproži nastanek NMS. Verjetno so v nastanek sindroma poleg dopamina vpleteni tudi drugi nevromediatorji (1, 23). Pri razvitem NMS so v likvorju našli znižani koncentraciji gamaaminomaslene kisline in homovanilne kisline, ki je presnovek dopamina, ter zvišano koncentracijo presnovka noradrenalina, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola (26).

Predpostavljajo naslednji patofiziološki mehanizem nastanka NMS: centralna blokada dopaminskih receptorjev v striatumu lahko vodi v ekstrapiramidno okorelost in tremor. Okorelost povzroča tako nastajanje toplote kot ishemične okvare v mišicah, ki se kažejo kot povečanje aktivnosti kreatin kinaze in mioglobina v serumu. Blokada dopaminskih receptorjev v hipotalamusu in bazalnih ganglijih moti tudi uravnavanje telesne temperature (21, 27). Zvišana telesna temperatura, ishemija mišic, mioglobinurija, znižanje krvnega tlaka in dehidracija lahko povzročijo akutno odpoved ledvic.

Diferencialna diagnoza

Treba je izključiti katatonska stanja, vročinski udar, tireotoksikozo, feokromocitom, presnovne motnje, okužbe, tumorje, poškodbe glave. Unkova (28) pri diferencialni diagnozi priporoča uporabo Kellamove razločevalne sheme (29) (tabela 2).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza nevroleptičnega malignega sindroma.

Diagnoza	Jemanje nevroleptika	Zmedenost	Mutacizem, akinezija	Mišična okorelost	Tresenje	Zvišana telesna temperatura
Letalna katatonija	možno	pogosta	obvezno	pogosta	možno	ne
Nevroleptični maligni sindrom	obvezno	običajna	običajno	da	običajno	da
Maligna hipertermija	ne	ne	ne	pogosta	običajno	da

Letalna katatonija je oblika shizofrenije. Katatonija je bila včasih dokaj pogosta, danes pa je redka. Lahko se kaže kot nenadna agitacija, mišična okorelost, negibnost, umik, mutacizem, stupor, znižanje krvnega tlaka. Navadno ni anamneze o predhodnem jemanju nevroleptikov (5, 7, 30). Zaradi precejšnje podobnosti letalne katatonije in NMS je pred leti nastala celo teorija, da je NMS le iatrogeno povzročena oblika letalne katatonije (31). Ta teorija danes nima veliko privržencev.

Maligna hipertermija je podobna NMS, glavna znaka sta mišična okorelost s povečano aktivnostjo kreatin kinaze v serumu ter zvišana temperatura. Sindrom je iatrogeno povzročen, navadno z anestezijo in depolarizirajočimi mišičnimi relaksanti, nagnjenost k njemu pa je podedovana (7).

Pri vročinskem udaru se zelo zviša telesna temperatura. Koža je suha, krvni tlak je nizek, mišične okorelosti ni. Dostikrat so prisotne kvalitativne motnje zavesti (7).

Zdravila (predvsem litij) lahko motijo uravnavanje telesne temperature. Zastrupitev z litijem povzroči motnje zavesti, motnje koordinacije gibov, fascikulacije mišic, hiperrefleksijo, tresenje in zvišano telesno temperaturo. NMS pogosto nastane ob hkratnem zdravljenju psihoz z litijem in haloperidolom (7).

Če ni zapletov, traja NMS navadno 7 do 10 dni. Smrt pri NMS lahko nastopi zaradi nenadne odpovedi srca, infarkta ali aritmije, ledvične odpovedi in diseminirane intravaskularne koagulacije. Posledice preživetega NMS so redke (1, 32).

Preprečevanje in zdravljenje

Vsekakor je pred začetkom zdravljenja s psihotropnimi zdravili potreben pregled zdravljenja bolnika v preteklosti, njegovega telesnega stanja ter laboratorijske preiskave. Po-

sebno pozornost je treba posvetiti zmanjšanju dejavnikov tveganja pri zdravljenju z nevroleptiki (postopno (počasno) povečevanje odmerkov, uporaba najmanjših še učinkovitih odmerkov, izogibati se je treba sočasne uporabe več zdravil). Potrebna je hitra prepoznavna začetnih znakov NMS in takojšnja ukinitve vseh psihotropnih zdravil. Bolnika z NMS zdravimo na oddelku za intenzivno zdravljenje. Osnova zdravljenja NMS so splošni ukrepi (nadomeščanje tekočine in elektrolitov, znižanje telesne temperature, podpora delovanju srca, pljuč in ledvic) (3, 7, 14, 33).

Študije o specifičnem zdravljenju NMS z agonisti dopamina in antagonistami kalcija so precej nasprotujoče (2, 33). Večina avtorjev priporoča pri nezapletenih kliničnih slikah samo podporno zdravljenje, le pri hujših ali dolgotrajnejših primerih pa bromokriptin v odmerku od 2,5 do 10 mg trikrat dnevno ali amantadin v odmerku od 100 do 200 mg dvakrat dnevno (33–36).

Priporoča se tudi mišični relaksant dantrolen, ki ga (samega ali v kombinaciji z bromokriptinom) dajemo intravensko v odmerku od 1 do 3 mg/kg telesne teže v več odmerkih (21, 22, 37).

V diagnostično nejasnih primerih (letalna katatonija) ali ob neugodnem razvoju NMS priporočajo tudi elektrokonvulzivno zdravljenje (5, 30, 38), vendar mnenja o tem še niso enotna.

Za nadaljevanje zdravljenja duševne motnje po prebolelem NMS avtorji priporočajo uporabo manj potentnih nevroleptikov (7), po možnosti ne iz iste kemične skupine kot zdravilo, ki je povzročilo NMS, ali uvedbo atipičnega nevroleptika klopazina (7, 39). Primerno je, da se nevroleptiki ne začnejo ponovno uvajati prej kot 14 dni po prenehanju znakov NMS (1, 7). Pri bolnikih, ki so preživeli NMS, je v 30 % opisana ponovitev, kar opozarja na bistveno večjo občutljivost teh bolnikov, zato je potrebna previdnost pri nadaljnjem zdravljenju (5).

Zaključek

Nevroleptični maligni sindrom je eden izmed najnevarnejših zapletov nevroleptičnega zdravljenja. Je redek, zato zlasti zgodnjih znakov pogosto ne spoznamo. Prav tako še nimamo splošno sprejetih diagnostičnih kriterijev. Intenzivno zdravljenje je v zadnjih letih bistveno zmanjšalo smrtnost, ki pa je še vedno visoka. Pri zdravljenju z nevroleptiki in drugimi psihotropnimi zdravili je treba upoštevati previdnostne ukrepe (dejavnike tveganja).

Literatura

1. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185–202.
2. Kornhuber J, Weller M. Neuroleptic malignant syndrome. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 353–7.
3. Velamoor RV, Norman MR, Caroff SN, Mann CS, Sullivan AK, Antelo ER. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 168–73.
4. Jahan MS, Farooque AI, Wahid Z. Neuroleptic malignant syndrome. *J Natl Med Assoc* 1992; 84: 966–70.
5. Persing JS. Neuroleptic malignant syndrome: an overview. *S D J Med* 1994; 47: 51–5.
6. Naganuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 424–6.

7. Heiman – Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77: 477–92.
8. Taruschio G, Franchini L, Gabellini AS, et al. Neuroleptic malignant syndrome in AIDS disease. In: *XV World congress of social psychiatry abstracts*. Roma: Societa italiana di psichiatria sociale, 1995: 375.
9. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Symptoms of malignant neuroleptic syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1587–90.
10. Keshavan MS, Stecker J, Jambhampati RK. Creatine kinase elevations with clozapine. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 118–20.
11. Lakke J. Classification of extrapyramidal disorders. *J Neurol Sci* 1981; 51: 311–27.
12. Zubenko G, Pope H. Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1619–20.
13. Spivak AC. Neuroleptic malignant syndrome during abrupt reduction of neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 168–9.
14. Berardi D, Troia M, Veronesi L, Ferrari G. Neuroleptic malignant syndrome. Case reports. *Minerva Psichiatr* 1994; 35: 199–219.
15. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 914–8.
16. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1004–20.
17. Kemperman CJF. Zuclophenthixol-induced neuroleptic malignant syndrome at rechallenge and its extrapyramidal effects. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 562–3.
18. DasGupta K, Young A. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 105–7.
19. Murray S, Haller E. Risperidone and NMS? *Psychiatric Services* 1995; 46: 951.
20. Schwartz TJ, Brothman WA. A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs* 1992; 44: 981–92.
21. Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR. Drug induced hyperthermia. *Anaesthesia* 1993; 48: 892–5.
22. Spirt MJ, Chan W, Thieberg M, Sachar DB. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 946–8.
23. Gratz SS, Levinson DF, Simpson GM. The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 425–43.
24. Keck PE, Caroff SN, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 135–44.
25. Nisijima K, Matoba M, Ishiguro T. Single photon emission computed tomography with 123I-IMP in three cases of the neuroleptic malignant syndrome. *Neuroradiology* 1994; 36: 281–4.
26. Nisijima K, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 233–44.
27. Hayashi K, Chihara E, Sawa T, Tanaka Y. Clinical features of neuroleptic malignant syndrome in basal ganglia disease. Spontaneous presentation in a patient with Hallervorden-Spatz disease in the absence of neuroleptic drugs. *Anaesthesia* 1993; 48: 499–502.
28. Unk I. *Neuroleptični maligni sindrom*. Seminaraska naloga. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1988.
29. Kellam AMP. The neuroleptic malignant syndrome, so-called: a survey of the world literature. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 752–9.
30. Zvil AS, Pelchat RJ. ECT in the treatment of patients with neurological and somatic disease. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 1–29.
31. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374–81.
32. Koponen H. Long-term outcome after neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 550–1.
33. Rosebush P. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709–12.

34. Weller M, Kornhuber J. Pathophysiology and therapy of malignant neuroleptic syndrome. *Nervenarzt* 1992; 63: 645–55.
35. Lazarus A. The neuroleptic malignant syndrome: a review. *Can J Psychiatry* 1986; 31: 670–4.
36. Verhoeven WMA, Elderson A, Westenberg HGM. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with bromocriptine. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 680–4.
37. Becker BN, Ismail N. The neuroleptic malignant syndrome and acute renal failure. *J Am Society Nephrology* 1994; 4: 1406–12.
38. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Ther* 1991; 7: 111–20.
39. Weller M, Kornhuber J. Clozapine rechallenge after an episode of 'neuroleptic malignant syndrome'. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 855–6.

Prispelo 1. 7. 1996