

## Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Diagnoza, terapia i patogeneza

### Diagnoza kliniczna

#### Symptomatyka

NMS jest potencjalnie niebezpieczną dla życia komplikacją leczenia psychofarmakologicznego, wywoływaną głównie przez silnie działające neuroleptyki. Występujące w jego przebiegu objawy rozwijają się najczęściej dość szybko, a ich przebieg można przedstawić następująco:

Zdarza się, że przez krótki czas mogą występować objawy wczesne, które są jednak mało specyficzne. U pacjentów pojawiają się stany podgorączkowe, szczególnie nasilone uboczne objawy pozapiramidowe, mioklonie, nadmierne pocenie się, tachykardia i polipnoe (17).

Potem bardzo szybko rozwija się pełny obraz symptomatyki osiowej, którą można przedstawić w formie następującej triady:

- przypominające sztywność podwyższenie napięcia mięśniowego, które można wytłumaczyć przewagą neurotransmisji cholinergiczej i glutaminergiczej nad systemem transmisji dopaminergiczej w jądrach podstawy;
- nasiloną hipertermia jako skutek centralnej dysregulacji hipotalamicznej;
- podwyższenie w końcu wartości CPK aż do nawet wielu tysięcy jednostek, chodzi tutaj o formę enzymu specyficzną dla mięśni, objaw ten może nasilać się aż do rozwinięcia rhabdomyolizy.

Klinicznie pacjenci pozostają w ogólnym stanie ciężkim: obok opisanych objawów ujawnia się ogólna dysregulacja wegetatywna z podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi, tachykardią, zlewnymi potami, odwodnieniem i przymgleniem świadomości. Regularnie występuje znacznie podwyższona leukocytoza.

#### Diagnoza różnicowa.

##### „Dylemat katatoniczny”

Dokonując diagnostyki różnicowej trzeba myśleć o:

- schorzeniach neurologicznych, na przykład zapaleniach mózgu;
- złośliwa hipertermia daje się łatwo przyporządkować diagnostycznie jako reakcja uczuleniowa na wziewne narkotyki. Na ogół nie ma z tym żadnych problemów (15, 17, 18);
- ostrej śmiertelnej katatonii.

Diagnoza różnicowa może być tutaj z wielu względów utrudniona, gdy pacjenci tacy jak w NMS otrzymują (silnie działające) neuroleptyki. W związku z tym mówi się o „dylemacie katatonicznym” (2). Rozumie się przez to, że przy niejasnej jeszcze diagnozie różnicowej w przypadku katatonii konieczne jest dalsze podawanie neuroleptyków, podczas gdy w NMS są one kategorycznie przeciwwskazane. Ten sformułowany przez Brennera i Rheubena w roku 1978 „dylemat katatoniczny” z czasem został zrelatywizowany przez dalszy rozwój metod terapii, który umożliwia rezygnację z neuroleptyku. W tym

względnie nie ma tutaj dylematu o znaczeniu terapeutycznym. Można go widzieć jako problem diagnostyki różnicowej pozbawiony konsekwencji terapeutycznych.

Możliwe podejście terapeutyczne polega na pozajelitowym podawaniu benzodiazepin (przede wszystkim lorazepamu) (3): pacjenci katatoniczni zareagują tutaj często dobrze i szybko zmniejszeniem stuporu wzg. można ich w ten sposób leczyć dalej. W przypadku NMS można uzyskać przez podanie benzodiazepin, zwłaszcza gdy chodzi o ciężki stupor, przynajmniej przejściowe złagodzenie stuporu, tak że uzyskuje się kontakt z pacjentem. Zgodnie z własnymi doświadczeniami - w przeciwieństwie do stanów katatonicznych - uzyskuje się jednak tylko poprawę krótkotrwałą.

Kolejną możliwością leczenia przy pojawieniu się tego dylematu jest zastosowanie elektrowstrząsów. Temat ten zostanie potraktowany dokładniej w części poświęconej terapii.

Poza tym symptomatyka i przebieg obu obrazów chorobowych różni się pod pewnymi względami: W przypadku NMS występują znacznie nasilone prodromy wegetatywne i wczesne dyskinezy, a szczególną uwagę zwraca dramatyczne podwyższenie CPK i według najnowszych danych częściej obniżony poziom żelaza (14). Negatywizm jest wyrażony słabiej niż w katatonii. Nie ma jednak pewnych i obecnych w każdym przypadku specyficznych objawów różnicujących.

### **Substancje wyzwalające, częstość i przebieg**

Najwięcej danych dotyczy tzw. klasycznych neuroleptyków o silnym działaniu zarówno z grupy butyrofenonów, jak i fenotiazyn. Oczywiście neuroleptyki o słabym działaniu także wchodzi w grę, istotną wydaje się komponenta działania o hamującym wpływie dopaminergicznym, w szczególności blokada receptorów  $D_2$ , chociaż sam ten mechanizm nie wyjaśnia w wystarczającym stopniu pojawiania się NMS.

Ciekawe jest, że klozapina nie działająca na system dopaminowy może prowadzić do powstania NMS, co także przemawia za bardziej złożonym mechanizmem jego powstawania (20,21).

Z drugiej strony w neurologii znane są tzw. złośliwe objawy odstawienne po nagłym odstawieniu większych ilości DOPA o takim samym obrazie klinicznym.

Powszechnie uważa się, że czynnikami ryzyka są takie czynniki jak terapia łączona, także z udziałem litu, zły stan ogólny pacjenta, raczej młodszy wiek i przynależność do płci męskiej (4). Dalej wymienia się uszkodzenia mózgu, a pacjenci z zaburzeniami afektywnymi są dotknięci częściej niż schizofrenicy (17).

NMS występuje, jak wiadomo teraz z większych badań prospektywnych, w klinikach nie posiadających doświadczenia z tym zaburzeniem u ok. 0,5-0,8% pacjentów leczonych neuroleptykami. Istnieją dane wskazujące na to, że na skutek stosunkowo dobrej znajomości problemu jego częstość występowania znacznie się zmniejsza, wzg. rzadziej występuje obraz w pełni rozwinięty (6, 7, 10). Trend ten obserwujemy również w naszej klinice: jeżeli w latach 1984-1987 wystąpiły trzy pewne przypadki w pełni rozwiniętego NMS, to od tego czasu nie było żadnego przypadku.

Latencja NMS po podaniu neuroleptyków jest zróżnicowana, ale z reguły wynosi tylko kilka godzin albo dni. Obraz chorobowy może rozwinąć się równie dobrze po zmianie preparatu, jak i podwyższeniu dawki, ale nie jest bezwzględnie związany z dawką leku (1, 20). NMS może wystąpić również przy średnim lub niskim dawkowaniu.

### **Rozważania patogenetyczne**

Patogeneza tego zespołu nie jest jeszcze w satysfakcjonującym stopniu poznana. Istnieją tutaj dwie hipotezy:

#### **Hipoteza centralna**

Ponieważ zespół wywołany jest prawie zawsze przez podanie antagonistów dopaminy (neuroleptyków) wzg. odstawienie agonistów dopaminy, patomechanizmu poszukuje się w tym miejscu (8, 9, 18, 20). Mówiąc ogólnie za decydujący czynnik uznaje się blokadę receptorów dopaminowych.

Sztwność mięśniowa koreluje z wtórną przewagą neurotransmiterów cholinergic-

nych i glutaminergicznych nad systemem dopaminergicznym. Podwyższenie CPK można wyjaśnić jako efekt hipertermii i sztywności mięśni. Nie jest ono specyficzne jako wiodący parametr diagnostyczny, gdyż może mieć rozmaite przyczyny.

Hipertermia daje się również wytłumaczyć centralnie, ale jej dokładna geneza jest jednak sporna; najprawdopodobniej chodzi o dysregulację hipotalamiczną. Dodatkowo dochodzi peryferycznie do podwyższenia temperatury przez peryferyczne działanie antycholinergiczne neuroleptyku. W następstwie tego może dochodzić do nadmiernego pocenia się.

W niektórych badaniach stwierdzano drastycznie obniżone wartości poziomu żelaza w osoczu, ale badań tych nie udało się powtórzyć (12, 13, 20). Także i tutaj zawiodły nadzieje na znalezienie specyficznego wiodącego objawu diagnostycznego.

W badaniach neuropatologicznych nie znaleziono do tej pory w nielicznych opisanych obdukcjach żadnych zmian dających się wykorzystać diagnostycznie (20).

Słabości hipotezy centralnej to przede wszystkim:

- fakt, że nie zawsze można dowieść blokady dopaminowej, w przeciwnym wypadku nie byłoby możliwe wywołanie NMS przez klozapinę nie działającą na system dopaminowy;
- z tego powodu trzeba brać pod uwagę dodatkowe warunki wystąpienia, np. ocieplenie egzogenne; gdyż w przeciwnym razie nie dałoby się wytłumaczyć NMS przy kontynuacji leczenia neuroleptycznego niezmienną dawką.

#### Hipoteza obwodowa

Przez pewien czas postulowano, że decydujące zmiany zachodzą w mięśniach. Wnio-skowano tak najpierw na podstawie pokrewieństwa tego fenomenu ze złośliwą hipertermią. Liczne wyniki biopsji mięśniowych u pacjentów z NMS jednak tego nie potwierdziły (1, 15, 17). W każdym razie chodzi o wspólne fenomeny na końcu drogi neuromięśniowej.

Przyjmuje się wreszcie niejednokrotnie, że NMS stanowi wyjątkowo złośliwą reakcję mieszczącą się wśród pozapiramidowych

działań ubocznych [20] - tak zwana koncepcja spektrum objawów pozapiramidowych.

#### Kazuistyka

Dla ilustracji chcielibyśmy przedstawić krótką, dość typową kazuistykę pacjenta:

W chwili wystąpienia NMS 33-letni pacjent z diagnozą psychozy paranoidalno-omamowej miał za sobą sześć pobytów stacjonarnych i kuracji neuroleptycznych bez komplikacji w ciągu pięciu lat. Za każdym razem chodziło o zespoły czyste diagnostycznie, tylko raz pojawiła się krótkotrwałe symptomatyka katatoniczna, która wygasła bez powikłań w trakcie kontynuowania neurolepsji.

Jeszcze pod neurolepsją-depot doszło do ponownego zaostrzenia epizodu psychotycznego; leczenie początkowe przeprowadzono dawką 20mg benzeridolu pro die oraz 150mg prometazyny pro die.

W ciągu następnych 24 godzin rozwinął się foudroyant ciężki stupor z podwyższeniem napięcia mięśniowego, podwyższeniem tętna, temperatury i wartości CPK (2500 j., a w dalszym przebiegu jeszcze wyższe wartości). Rzuciła się w oczy silna transpiracja przy bladym, chłodnym wygładzie peryferii ciała, która wymagała wyrównywania reżimem wlewów pozajelitowych. Po odstawieniu neuroleptyków już w ciągu 48 godzin nastąpiła znaczna remisja. Przy kontynuacji intensywnego leczenia medycznego (dantrolen i podawany parenteralnie diazepam) osiągnięto całkowitą restytucję. Można było i trzeba zrezygnować z ponownej terapii neuroleptycznej.

#### Terapia

Z powodu zagrożenia życia konieczny jest dozór w warunkach medycyny intensywnej, jak również środki objawowe, jak obniżanie gorączki itp.

Specyficzne warianty leczenia są zorientowane każdorazowo na preferowaną hipotezę patogenetyczną; dantrolen i inne środki zwiotczające mięśnie działają w obwodowym obszarze uchwytu. Przez redukcję dopływu potasu mięśniowego dochodzi do normalizacji metabolizmu mięśniowego przez relaksację.



Agoniści dopaminy, jak bromokryptyna i amantadyna: szczególnie bromokryptyna działa dość specyficznym stymulującą  $D_2$  i hamującą  $D_1$ . Trzeba tutaj jednak uważać na niebezpieczeństwo wywołania wytwórczych objawów psychotycznych.

Zgodnie z jednym z najnowszych badań (12) nie ma żadnego specyficznego leczenia, które byłoby lepsze od wyżej wymienionego. Spośród 20 pacjentów leczonych 2 otrzymywało środki zwiotczające mięśnie, 2 dalszych bromokryptynę, a u pozostałych 16 ograniczono się tylko do ogólnego leczenia w warunkach intensywnego nadzoru medycznego i monitorowania spontanicznego przebiegu. Ten okazał się znacząco krótszy i mniej powikłany niż w przypadkach leczonych. Ta interesująca obserwacja wymaga jednak dalszego potwierdzenia.

Leczenie przy pomocy terapii elektrowstrząsowej nasuwa się w pierwszym rzędzie w przypadkach:

- ostatecznie niejasnej diagnozy różnicowej, a więc przy wspomnianym tzw. dylemacie katatonicznym;
- ostatecznie celem dalszego leczenia psychozy, gdy neuroleptyki są przeciwwskazane.

Przyjmuje się, że terapia elektrowstrząsowa działa przez zwiększenie metabolizmu dopaminy. Opublikowane dane na temat wyników leczenia w NMS są w większości pozytywne, zarówno jeśli chodzi o leczenie choroby podstawowej, jak i NMS (5, 11).

Inne sposoby leczenia, jak na przykład za pomocą benzodiazepin oraz innych substancji okazały się również skuteczne w pojedynczych przypadkach, jednak w chwili obecnej nie można wskazać żadnej znacząco przeważającej metody.

Ciekawe wydaje się pytanie o możliwość dalszego leczenia po przebyciu NMS, jeśli utrzymuje się potrzeba leczenia choroby podstawowej (16). Wydaje się, że klozapina przedstawia raczej niewielkie ryzyko (21). W dużej pracy przeglądowej na ten temat (1) podaje się zaledwie 1 przypadek NMS wśród 160 poddanych analizie kazuistyk.

Przy odpowiednich wskazaniach godną polecenia jest terapia elektrowstrząsowa, o czym wcześniej wspomniano.

Stosownie do obrazu objawowego godne polecenia są także benzodiazepiny, na przykład wobec symptomatyki katatonicznej, odpowiednio lit albo karbamazepina w psychozach afektywnych, szczególnie w maniach.

Po pierwszorazowym NMS można z zachowaniem należytej ostrożności podejmować drugą próbę leczenia neuroleptykiem, przede wszystkim chlorprotiksenem, tioridazyną albo pernazyną (1, 19). Powinno się zasadniczo gdy tylko to jest możliwe prowadzić monoterapię.

Powinno się stosować w miarę możliwości substancje o krótkim czasie półtrwania, aby dysponować lepszą możliwością kontroli leczenia. Należy preferować substancje o niskim potencjale wywołującym uboczne objawy pozapiramidowe.

W każdym przypadku trzeba dokładnie rozważyć leczenie w oparciu o wcześniejszy wywiad, objawy i stan ogólny pacjenta, przy czym szczególnego zastanowienia wymaga konieczność wznowienia farmakoterapii.

Podsumowując trzeba stwierdzić, że niektóre pytania pozostają otwarte, dotyczy to szczególnie wciąż jeszcze niewystarczająco wyjaśnionej kwestii patogenezy. Trzeba jednak powiedzieć, że dzięki wzrastającej znajomości tej komplikacji leczenia neuroleptykami diagnoza może być dzisiaj postawiona z reguły dość wcześnie, aby osiągnąć po efektywne strategie leczenia.

#### Literatura

1. Addonizio, G., Susman, V.L., Roth, S.D.: Neuroleptic Malignant Syndrome: Review and Analysis of 115 Cases. *Biol. Psychiat.* (1987) 22 : 1004-1020
2. Castillo, E., Rubin, R.T., Holsboer-Trachler, E.: Clinical Differentiation between Lethal Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am. J. Psychiat.* (1989) 146: 324-328
3. Fricchione, G., Cassem, N.H., Hooberman, D., Hobson, D.: Intravenous Lorazepam in Neuroleptic-Induced Catatonia.

- J. Clin. Psychopharmacol. (1983) 3: 338-342
4. Hermesh, H.I., Aizenberg, D., Weizman, A., Lapidot, M., Mayor, C., Munitz, H.: Risk for Definite Neuroleptic Malignant Syndrome. *Brit. J. Psychiat.* (1992) 161: 254-257
  5. Jessee, S.S., Anderson, G.F.: ECT in the Neuroleptic Malignant Syndrome. *J. Clin. Psychiat.* (1983) 44 : 186-188
  6. Keck, P.E., Pope, H.G., McElroy, S.L.: Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population. *Am. J. Psychiat.* (1991) 148: 880-882
  7. Keck, P.E., Pope, H.G., McElroy, S.L.: Frequency and Presentation of Neuroleptic Malignant Syndrome : A Prospective Study. *Am. J. Psychiat.* (1987) 144: 1344-1346
  8. Kellam, A.M.: The Neuroleptic Malignant Syndrome, So-called. A Survey of the World Literature. *Brit. J. Psychiat.* (1987) 150: 752-759
  9. Pietzcker, A.: Das maligne neuroleptische Syndrom. *Nervenarzt* (1988) 59: 691-700
  10. Pope, H., Keck, P.E., McElroy, S.L.: Frequency and Presentation of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Large Psychiatric Hospital. *Am. J. Psychiat.* (1986) 143 1227-1233
  11. Renfordt, E., Wardin, B.: Elektrokrampf- und Dantrolenbehandlung einer akuten febrilen Katatonie. *Nervenarzt* (1985) 56: 153-156
  12. Rosebush, P.I., Stewart, Th., Mazurek, M.F.: The Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome - Are Dantrolene and Bromocriptine Useful Adjuncts to Supportive Care ? *Brit. J. Psychiat.* (1991) 159: 709-712
  13. Rosebush, P.I., Stewart, T.: A Prospective Analysis of 24 Episodes of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am. J. Psychiat.* (1989) 146: 717-725
  14. Rosebush, P.I., Mazurek, M.F.: Serum Iron and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Lancet* (1991) 338: 149-151
  15. Schröder, J., Linge, C., Wähler, A.: Zur Differentialdiagnostik der malignen Hyperthermie, der febrilen Katatonie und des neuroleptischen malignen Syndroms. Ein kasuistischer Vergleich. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* (1988) 56: 97-101
  16. Schröder, J., Sczesni, B., Wähler, A.: Zur Weiterbehandlung von NMS- Patienten. *Zentralbl. Neurol. Psychiat.* (1988) 250: 134
  17. Spieß-Kiefer, C., Hippus, H.: Malignes neuroleptisches Syndrom und maligne Hyperthermie - ein Vergleich. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* (1986) 54: 158-170
  18. Truong, D.D., Sczesni, B., Fahn, S., Gross, J., Donovan, K., van Bakel, A., Wiley, K.: Das neuroleptische maligne Syndrom (dopaminabhängige maligne Hyperthermie) *Nervenarzt* (1988) 59. 103-109
  19. Wähler, A.: Das neuroleptische maligne Syndrom - alternative Behandlungsmöglichkeiten. *psycho* (1992) 18: 190-195
  20. Weller, M., Kornhuber, J.: Pathophysiologie und Therapie des malignen neuroleptischen Syndroms. *Nervenarzt* (1992) 63: 645-655
  21. Weller, M., Kornhuber, J.: Clozapin: Risikoneuroleptikum für die Auslösung eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) oder neuroleptische Alternative bei positiver NMS-Anamnese ? *Fortschr. Neurol. Psychiat.* (1993) 61: 217-222