

MALIGNÍ NEUROLEPTICKÝ SYNDROM U PACIENTKY S PARKINSONOVOU CHOROBOU A AKUTNÍ INTERKURENTNÍ INFEKCI

MUDr. Aleš Kopal, MUDr. Václav Dostál, MUDr. Petr Geier, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice

Maligní neuroleptický syndrom je závažná, život ohrožující komplikace vznikající při léčbě psychotropními látkami (neuroleptiky) nebo při náhlém vysazení antiparkinsonik. V etiologii se uplatňuje nejen blokáda dopaminových receptorů v CNS, ale pravděpodobně i vzájemná dysbalance mezi dopaminergním, serotoninergním a GABA ergním systémem. Klinický obraz zahrnuje především těžkou svalovou rigiditu doprovázenou hyperpyrexii, hypertenzi a tachykardií s následnou poruchou vědomí. V laboratoři nacházíme leukocytózu, několikanásobné zvýšení kreatinikázy a zvýšení myoglobinu v séru a v moči, která odpovídají probíhající rhabdomyolýze.

Autoři uvádějí kazuistiku 73leté ženy s 30letou anamnézou Parkinsonovy choroby, u níž se v průběhu několika dní při interkurentní močové infekci rozvinuly symptomy maligního neuroleptického syndromu.

Klíčová slova: maligní neuroleptický syndrom, Parkinsonova nemoc.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 158–159

Úvod

Maligní neuroleptický syndrom (MNS) je závažná, život ohrožující komplikace vznikající při léčbě psychotropními látkami (neuroleptiky) nebo při náhlém vysazení antiparkinsonik. Klinický obraz zahrnuje především těžkou svalovou rigiditu doprovázenou hyperpyrexii, hypertenzi a tachykardií s následnou poruchou vědomí. V laboratoři nacházíme leukocytózu, několikanásobné zvýšení kreatinikázy a zvýšení myoglobinu v séru a v moči, které odpovídají probíhající rhabdomyolýze. Mezi rizikové faktory patří především mladý věk, mužské pohlaví, pacienti s přítomnými afektivními symptomy nebo organickým poškozením CNS. Ohroženou skupinou jsou pacienti s extrapyramidovými poruchami nigrostriatálního typu, zejména s Parkinsonovou chorobou. Rizikovou skupinu zahrnují také osoby fyzicky vyčerpané, dehydratované, pacienti se současně probíhajícím nerozpoznaným infekčním onemocněním a pacienti s hormonální dysbalancí.

V následující kazuistice bychom chtěli upozornit na rozvoj maligního neuroleptického syndromu u pacientky s Parkinsonovou chorobou a interkurentním infekčním onemocněním.

Kazuistika:

Třásedmdesátiletá žena s diabetem 2. typu kompenzovaným dietou, po cholecystektomii a kolísajícími dyspeptickými obtížemi je léčena pro Parkinsonovu nemoc od svých 44 let. V klinickém obraze zpočátku dominoval tremor pravostranných končetin, pro který ve 46 letech podstoupila stereotaktickou talamotomii. Chirurgický výkon měl pouze přechodný efekt, k nasazení levodopy došlo krátce po operaci. Ve 49 letech se poprvé objevily hybné komplikace. S narůstajícími obtížemi se přidružily vertebrogenní a kloubní potíže a zhoršil se dyspep-

tický syndrom. Od 67 let se zvýraznily vegetativní komplikace (zácpa, poruchy mikce, ortostáza) a v 68 letech se poprvé objevila zmatenost a dezorientace. V léčbě užívala levodopu (Isicom a Sinemet CR) v dávce 725 mg p. d., Permax v dávce 1,5 mg p. d., Comtan 600 mg a PK Merz 300 mg p. d., dále Amisulprid 25 mg a Neurol 1 mg p. d., Ranisan.

V polovině listopadu 2004 byla přijata na neurologické oddělení KN Pardubice s podezřením na maligní neuroleptický syndrom. Tomu předcházela 3denní anamnéza bolestí v podbřišku a v bedrech, nauzea a zvracení, obtížné močení, strangurie a subfebrilie. Pacientka byla ošetřena nejprve na chirurgické ambulanci, kde pro retenci moče jednorázově vycévkována. Byla diagnostikována močová infekce a nasazena močová antiseptika (Nolicin). Druhý den vyšetřena na urologii, diagnostikována akutní pyelonefritida vpravo, nově nasazen Zinnat. Pro výrazné zhoršení extrapyramidové symptomatologie s hyperpyrexii byla pacientka odeslána k nám na neurologii, kde následně přijata k hospitalizaci na JIP. V klinickém obraze dominovala výrazná svalová rigidita s tremorem, hyperpyrexie (40,2 °C), hyperhidróza, akralní cyanóza a těžká dysartrie. V laboratoři byla přítomna leukocytóza (12,4) a několikanásobné zvýšení kreatinikázy (33). Vyšetřením acidobazické rovnováhy (Astrup) se zjistila metabolická acidóza. V prvních 7 hodinách od přijetí se 2x opakovaly generalizované křeče končetin, které byly dány do souvislosti s hyperpyrexii (maximum 41,6 °C). Po infuzi s Epanutinem se již neopakovaly. Bylo provedeno CT vyšetření mozku, na kterém byly neprokázány čerstvé ložiskové změny. V nálezu popsány jen ojedinělé okrsky nevýrazných hypodenzit subkortikálně a v bazálních gangliích vlevo. Následoval neúspěšný pokus o lumbální punkci. Kardiologické vyšetření neprokázalo kardiopulmonální patologii.

EEG záznam byl hodnocen jako hrubě abnormní; frekvenční mapping s aktivitou kolem 6.5 Hz v O oblasti, jinak s velkým podílem pomalých vln nad levou hemisférou.

V terapii byla podávána antipyretika, prováděno fyzikální chlazení, rehydratace, z antibiotické terapie podáván Zinnat a Gentamycin. Z chronické medikace byl ponechán Isicom a Sinemet CR. Přechodně medikována Orfirilem Long. Za 14 hodin od přijetí došlo k poklesu krevního tlaku (80/40 mmHg) a poruše vědomí charakteru mělkého komatu. Byla zahájena tlaková podpora noradrenalinem. Umělá plicní ventilace nebyla pro dobré ventilační parametry indikována. Druhý den hospitalizace došlo k další elevaci kreatinikázy (700), ke zvýšení dusíkatých látek (urea 30, krea 230, k. močová 610), hyperosmolalita (342), v mineralogramu byla hypokalémie (3.1), v krevním obraze anémie (Hb 119) a trombocytopenie (35). Dále jsme vyšetřili hladinu myoglobinu v séru (2000, norma do 72) a v moči (21, norma do 300). Nadále jsme pokračovali v intenzivní symptomatické terapii. Renální selhání se podařilo zvládnout. Postupně došlo k normalizaci laboratorních hodnot a úpravě klinického stavu. Devátý den byla pacientka již lucidní, kardiopulmonálně kompenzovaná. Pacientku jsme přeložili na standardní oddělení, kde zahájena intenzivní rehabilitace. V dalším průběhu došlo ke zlepšení hybnosti. Z antiparkinsonské léčby jsme ponechali levodopu v dávce 725 mg p. d. (Isicom, Sinemet CR). Pacientku jsme propustili do ambulantní péče v uspokojivém stavu, schopnou samostatné chůze v chodítku.

Diskuze

Maligní neuroleptický syndrom je akutní, život ohrožující komplikace, která vzniká při léčbě psychotropními látkami anebo při náhlém vysazení an-

tiparkinsonik. Z psychotropních látek se vyskytuje hlavně u neuroleptik, a to zvláště ze skupiny butyrofenonů a fenothiazinů. Vznik MNS je spojen s jejich nasazením nebo náhlým zvýšením dávky (7, 8). Při užívání antiparkinsonik je rizikové náhlé vysazení dopaminergní léčby (levodopa, agonisté dopaminu, anticholinergika) (1, 5, 9). Mezi rizikové faktory patří osoby fyzicky vyčerpané, dehydratované, pacienti se současně probíhajícím nerozpoznaným infekčním onemocněním, nemocní s hormonální dysbalancí (3, 5).

Termín MNS je uvedený hlavně z důvodu jeho širšího používání, i když specifitější a výstižnější by byl název maligní neuroleptický syndrom-like či maligní syndrom u Parkinsonovy nemoci.

Symptomatika MNS se typicky vyvíjí během 2–3 dnů. Časový odstup léčby neuroleptiky však může být v širším rozmezí (1 den–4 měsíce). Závislost na dávce neuroleptika není popisována. Typický klinický obraz zahrnuje těžkou svalovou rigiditu, hyperpyrexii, rozvíjí se rabdomyolýza, objevuje se hypertenze, tachykardie a následuje porucha vědomí. V laboratoři nacházíme leukocytózu, několikanásobné zvýšení kreatinkinázy a zvýšení myoglobinu v séru a v moči. Může se rozvinout renální selhání a následně diseminovaná intravaskulární koagulace.

Základem léčby je okamžité vysazení vyvolávajících farmak, zahájení intenzivní symptomatické terapie zahrnující rehydrataci, úpravu minerálního prostředí, snížení teploty, podporu kardiiovaskulárních, respiračních a renálních funkcí. Indikována je terapie agonistou dopaminu (bromokriptin do 40–60 mg/den perorálně NG sondou),

nebo amantadinem (200–400 mg/den v infúzi). V počátečním stadiu je možné také podání samotné levodopy (100–200 mg 3–4x denně) (5). Při poruše vědomí je volbou podání dantrolenu (5–10 mg/kg/den), a to kontinuálně nebo ve 4 hodinových intervalech (1, 7, 2). Prognóza nemocných je však stále vážná, i přes výše uvedené postupy se letalita pohybuje kolem 10 % (8).

Uvedená kazuistika popisuje rozvoj MNS u Parkinsonovy choroby. Vyvolávajícím faktorem zde byla infekce močových cest. Jejím následkem došlo k zažívacímu dyskomfortu (nechutenství, zvracení, bolesti). Dyspepsie s úvodním zvracením tak mohla ovlivnit správné vstřebávání léků, což pak ve svém důsledku snížilo potřebnou dopaminergní léčbu. Febrilní stav při močové infekci a současný pokles dopaminergní terapie mohl být příčinou rozvoje MNS. Nástup příznaků v průběhu několika málo dnů a následný typický klinický rozvoj MNS (se svalovou rigiditou, hypertermií, rabdomyolýzou a poruchou vědomí) včetně nálezů zvýšené hladiny kreatinkinázy a myoglobinu v séru to potvrzují.

Korelaci hladiny myoglobinu v séru a v moči jsme však nezachytili. Vysvětlit to můžeme jednak časovou latencí průniku myoglobinu do moči, dále současně přítomnou oligurií, a také tím, že jsme vyšetření neopakovali (chyběla tedy dynamika).

V diferenciálně diagnostické rozvaze jsme pomysleli na možnost infekce CNS. Přestože se nezdařila lumbální punkce, domníváme se, že její pravděpodobnost je malá, neboť anamnestické obtíže tomu neodpovídaly. V další úvaze bylo nutné myslet na možné metabolické či endokrinní poruchy (ty-

reotoxikóza), autoimunitní onemocnění (především lupus erythematosus), eventuálně vzácné psychiatrické poruchy (katatonie) (1, 10, 3). Jejich klinický i laboratorní obraz pro ně však nesvědčil. Tzv. toxický serotoninový syndrom (TSS) vyskytující se u psychofarmak postihujících serotoninový systém může vyvolat obdobné klinické obtíže. Hypoteticky může jít u MNS a TSS pouze o nespecifický generalizovaný syndrom jako subtyp katatonie (1). Podobný klinický obraz MNS může také vyvolat maligní hypertermie. Jedná se o farmakogenetické onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti, které se však objevuje po užití volatilních anestetik a depolarizujících svalových relaxancií (4).

Léčbu se podařilo zvládnout symptomatickou terapií. Z uvedeného můžeme usuzovat, že prognóza MNS závisí zejména na včasné symptomatické léčbě, specifická terapie (dantrolen, dopa-agonista, amantadin) pak nemusí být nutností.

Maligní neuroleptický syndrom je akutní, život ohrožující komplikace, která se může objevit u pacientů užívajících psychotropní látky či antiparkinsonika. V této souvislosti je důležité na tuto nozologickou jednotku jako na možnou vyvolávající příčinu pomyšlet. Jen její včasná diagnostika a následná adekvátní terapie je základem dobré prognózy nemocných.

MUDr. Aleš Kopal

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Pardubice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: ales.kopal@seznam.cz

Literatura:

1. Bednařík J et al. Nemoci kosterního svalstva. Triton, Praha 2001, 472 s.
2. Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behav. Neurol.* 2005; 16(1): 9–13.
3. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 169–180.
4. Hashimoto T, Tokuda T, Hanyu N, Tabata K, Yanagisawa N. Withdrawal of levodopa and other risk factors for malignant syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 9: 25–30.
5. Ikebe 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.
6. Mizuno Y, Takano H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 9: 3–9.
7. Růžička E, Roth J, Kaňovský P et al. Dyskinetické syndromy a onemocnění. Galén, Praha 2002, 320 s.
8. Seifertová D. Maligní neuroleptický syndrom. *Psychiatrie* 2002; 3: 179–184.
9. Serrano-Duenas M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or –dopaminergic malignant syndrome–due to levodopa therapy withdrawal. Clinical features in 11 patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 9: 175–178.
10. Védeie C, Pointo F et al. Major symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 334–337.