

Ενδιαφέρουσα περίπτωση Case report

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά Αναφορά δύο περιστατικών

Χ. Ανδρέου,¹ Β.Π. Μποζίκας,¹ Γ. Κουνενής,² Γ. Γαρύφαλλος,²
Ι. Γκιουζέπας,² Κ. Φωκάς¹

¹Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Β' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2007, 18:273–276

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΚΝΣ) αποτελεί την πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Παρόλο που αρχικά περιγράφηκε ως επιπλοκή της αγωγής με κλασικά νευροληπτικά, μπορεί επίσης να προκληθεί και από άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες. Έχει υποστηριχθεί ότι το ΚΝΣ το οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να διαφέρει, ποσοτικά και ποιοτικά, από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα τυπικά νευροληπτικά· εντούτοις, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί επίσης να σχετίζονται με σοβαρές μορφές ΚΝΣ. Παρουσιάζουμε δύο ασθενείς που εκδήλωσαν ΚΝΣ σχετιζόμενο με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Αμφότεροι ήταν σε αγωγή με χαμηλές μάλλον δόσεις αντιψυχωσικών· επιπλέον, στον έναν ασθενή δεν είχαν υπάρξει πρόσφατες μεταβολές στην αντιψυχωσική αγωγή. Συμπερασματικά, η επαγρύπνηση των κλινικών για σημεία ΚΝΣ δεν θα πρέπει να επηρεάζεται από το είδος και τη δοσολογία του αντιψυχωσικού.

Λέξεις ευρητηρίου: Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, άτυπα αντιψυχωσικά, τυπικά αντιψυχωσικά, θνητότητα.

Εισαγωγή

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΚΝΣ) είναι μια σπάνια κατάσταση, με επίπτωση που εκτιμάται στο 0,2%,¹ ωστόσο αποτελεί την πλέον σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων, καθώς παρουσιάζει σημαντικά ποσοστά θνητότητας.²

Παρόλο που το ΚΝΣ αρχικά περιγράφηκε ως επιπλοκή της αγωγής με κλασικά νευροληπτικά, μπορεί επίσης να προκληθεί και από άτυπους αντιψυχωσικούς παράγοντες.²⁻⁸ Το ΚΝΣ που σχετίζεται με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών δεν έχει μελετηθεί συστηματικά· καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν χαμηλό μόνο δυναμικό για την πρόκληση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, έχει υποστηριχθεί ότι το ΚΝΣ το οφειλόμενο σε άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να διαφέρει, ποσοτικά και ποιοτικά, από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα τυπικά νευροληπτικά^{1,9} ενώ έχουν αναφερθεί και «άτυπες» μορφές ΚΝΣ με τους νεότερους αντιψυχωσικούς παράγοντες.^{6,7} Εντούτοις, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί επίσης να σχετίζονται με σοβαρές, ενίοτε ακόμη και θανατηφόρες, μορφές ΚΝΣ.⁹

Παρουσιάζουμε δύο ασθενείς που εκδήλωσαν ΚΝΣ σχετιζόμενο με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Παρουσίαση περιπτώσεων

Περίπτωση 1

Ο ασθενής Α, 52 ετών, νοσηλευόμενος για καταθλιπτική διαταραχή με ψυχωσικά συμπτώματα, εμφάνισε αιφνίδια υπερπυρεξία (43 °C), μυϊκή δυσκαμψία, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και μία κρίση γενικευμένων τονικο-κλονικών σπασμών, σε συνδυασμό με αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και λευκοκυττάρωση. Δέκα ημέρες πριν από την εμφάνιση των ανωτέρω εκδηλώσεων ο ασθενής είχε τεθεί σε αγωγή με ρισπεριδόνη σε αρχική δόση 4 mg per os ημερησίως, η οποία είχε αυξηθεί σε 5 mg ημερησίως την προηγούμενη της εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Ο ασθενής ελάμβανε συγχρόνως αγωγή με μιρταζαπίνη (60 mg/ημέρα) και σερτραλίνη (50 mg/ημέρα)· η προηγούμενη αγωγή του ασθενούς συνίστατο σε μιρταζαπίνη (90

mg/ημέρα) και κουετιαπίνη (600 mg/ημέρα), τις οποίες ο ασθενής ελάμβανε για διάστημα περίπου ενός έτους. Η πιθανότητα του σεροτονινεργικού συνδρόμου ως αιτίας των συμπτωμάτων αποκλείστηκε, καθώς, με εξαίρεση τον πυρετό και τη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, δεν υπήρχαν άλλα σημεία σεροτονινεργικής τοξίκωσης (όπως π.χ. μυόκλονος, αύξηση των τενοντίων αντανάκλασεων, τρόμος, διάρροια κ.λπ.).¹⁰ Επιπλέον, παρόλο που ο ασθενής ελάμβανε δύο αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, η δόση της σερτραλίνης ήταν αρκετά χαμηλή, ενώ το σεροτονινεργικό σύνδρομο από μιρταζαπίνη στον άνθρωπο είναι αμφισβητούμενο.¹¹ Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα και δεν στάθηκε δυνατό να ταυτοποιηθούν τυχόν άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να ευθύνονται για την κατάσταση του ασθενούς. Έτσι, τέθηκε η διάγνωση του κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου. Έγινε άμεση διακοπή της αντιψυχωσικής αγωγής και ελήφθησαν υποστηρικτικά μέτρα (αναπλήρωση υγρών, χορήγηση οξυγόνου και ψύξη με μηχανικά μέσα). Εντούτοις, εντός μερικών ωρών ο ασθενής ανέπτυξε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της σοβαρότητας της κλινικής κατάστασης ο ασθενής μεταφέρθηκε σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όπου τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και αγωγή με δαντρολένιο. Παρέμεινε στη μονάδα για διάστημα 20 ημερών και η νοσηλεία του διήρκεσε συνολικά δύο μήνες, ωστόσο ανέρρωσε χωρίς υπολείμματα. Δεν απαιτήθηκε επαναχορήγηση της αντιψυχωσικής αγωγής, καθώς ο ασθενής δεν παρουσίαζε ψυχωσικά συμπτώματα κατά την έξοδό του από τη ΜΕΘ.

Περίπτωση 2

Ο ασθενής Β, 66 ετών, χρονίως νοσηλευόμενος για σχιζοφρένεια υπολειμματικού τύπου, ελάμβανε αγωγή με ολανζαπίνη (10 mg ημερησίως) και συνδυασμό περφαιναζίνης-αμιτριπυλίνης (2 και 25 mg ημερησίως, αντίστοιχα), χωρίς καμία μεταβολή κατά την τελευταία πενταετία. Ο ασθενής εμφάνισε αιφνιδίως υπερπυρεξία (39,5 °C), υπόταση, ήπια μυϊκή δυσκαμψία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αύξηση της CPK, λευκοκυττάρωση και ενδείξεις οξείας νε-

φρικής ανεπάρκειας. Λόγω του γεγονότος ότι η μυϊκή δυσκαμψία ήταν μόνο ήπια και επειδή δεν είχε υπάρξει πρόσφατα καμία μεταβολή στην αντιψυχωσική αγωγή που ελάμβανε ο ασθενής, διενεργήθηκε πλήρης έλεγχος για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών της κλινικής εικόνας. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, καθώς και η οσφυονωτιαία παρακέντηση, δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα και αποκλείστηκε επίσης η ύπαρξη συστηματικών λοιμώξεων, όπως της λεπτοσπείρωσης. Έγινε διακοπή της αντιψυχωσικής αγωγής, ελήφθησαν υποστηρικτικά μέτρα και ο ασθενής τέθηκε σε εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης, έγινε έναρξη αγωγής με βρωμοκρυπτίνη, σε δόση 15 mg ημερησίως. Λόγω της ανεπαρκούς ανταπόκρισης της συμπτωματολογίας, στη φαρμακευτική αγωγή προστέθηκε λοραζεπάμη σε δόση 2 mg ημερησίως, η οποία οδήγησε σε ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι καθεαυτό εκδηλώσεις του ΚΝΣ υφέθηκαν εντός 10ημέρου. Εντούτοις, η νεφρική ανεπάρκεια παρατάθηκε και η πορεία της νόσου επιπλέχθηκε από ένα επεισόδιο πνευμονικής εμβολής και αργότερα από παγκυτταροπενία. Τελικά, ο ασθενής κατέληξε από καρδιαγγειακό shock μετά από δύο μήνες νοσηλείας.

Συζήτηση

Η παθοφυσιολογία του ΚΝΣ δεν είναι γνωστή, αλλά η πλέον αποδεκτή άποψη είναι ότι οι εκδηλώσεις του συνδρόμου οφείλονται σε αιφνίδιο αποκλεισμό της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης.¹ Με δεδομένη την ανωτέρω θεωρία, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η εκδήλωση του συνδρόμου σε συσχέτιση με άτυπη αντιψυχωσική αγωγή, ακόμη και με κλοζαπίνη, η οποία έχει πολύ μικρή συγγένεια για τους D2 υποδοχείς.⁹ Έχει αναφερθεί ότι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα δεν αποτελούν συνήθη εκδήλωση του ΚΝΣ του οφειλόμενου σε άτυπα αντιψυχωσικά, ενώ αντίθετα συνιστούν κεντρικό σημείο του αντίστοιχου συνδρόμου από τυπικά νευροληπτικά, όπου παρατηρούνται σε ποσοστά μέχρι και 95%.^{9,12} Εντούτοις, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα αποτελούσαν επίσης πολύ συχνή (78%) εκδήλωση του ΚΝΣ του σχετιζόμενου με άτυπα αντιψυχωσικά, εύρημα το οποίο υποδηλώνει κοινή παθοφυσιολογία.⁹

Έχει αναφερθεί ότι το ΚΝΣ που σχετίζεται με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών μπορεί να είναι μικρότερης βαρύτητας από το αντίστοιχο σύνδρομο που προκαλούν τα νευροληπτικά,³ όμως δεν υπάρχουν επαρκείς σχετικές ενδείξεις. Τα αναφερόμενα ποσοστά θνητότητας για το ΚΝΣ από άτυπα αντιψυχωσικά είναι πράγματι αρκετά χαμηλά, αλλά, από την άλλη, και η θνητότητα του ΚΝΣ ως επιπλοκή της αγωγής με κλασικά αντιψυχωσικά βαίνει μειούμενη,⁹ κάτι που πιθανώς αντανάκλα την αυξημένη επίγνωση εκ μέρους των θεραπόντων και την επακόλουθη πρόωμη αντιμετώπιση. Έχει δειχθεί ότι η πρόωμη αναγνώριση του συνδρόμου μπορεί να ελαττώσει τη νοσηρότητα και θνητότητα² και πιθανώς αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συνέβαλλαν στην ελάττωση της θνητότητας από ΚΝΣ κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.^{1,2}

Και οι δύο ασθενείς που περιγράφηκαν ανωτέρω παρουσίασαν προβλήματα στη διαφορική διάγνωση των κλινικών τους εκδηλώσεων. Αμφότεροι ήταν σε αγωγή με χαμηλές μάλλον δόσεις αντιψυχωσικών· επιπλέον, ο πρώτος ασθενής ελάμβανε ταυτόχρονα δύο αντικαταθλιπτικά, κάτι που έγειρε την πιθανότητα σεροτονινεργικού συνδρόμου, ενώ στο δεύτερο ασθενή δεν είχαν υπάρξει πρόσφατες μεταβολές στην αντιψυχωσική αγωγή. Πάντως, και στους δύο ασθενείς αποκλείστηκαν άλλες καταστάσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να ευθύνονται για την παρατηρούμενη κλινική εικόνα.

Συμπερασματικά, όχι μόνο τα τυπικά, αλλά και τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να προκαλούν σοβαρές μορφές ΚΝΣ. Ανεξαρτήτως του είδους του αντιψυχωσικού, είναι ιδιαίτερα σημαντική η παρουσία υψηλής διαγνωστικής υποψίας εκ μέρους των θεραπόντων, έτσι ώστε η πρόωμη αναγνώριση και αντιμετώπιση του συνδρόμου να οδηγήσουν σε βελτιστοποίηση της πρόγνωσης.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν θερμά τον ομότιμο Καθηγητή ΑΠΘ Αθανάσιο Καράβατο για τη βοήθειά του στη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Neuroleptic malignant syndrome caused by atypical antipsychotics: two case reports

C. Andreou,¹ V.P. Bozikas,¹ G. Koumenis,² G. Garyfallos,² I. Giouzepas,² K. Fokas¹

¹1st Department of Psychiatry, ²2nd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki

Psychiatriki 2007, 18:273–276

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) constitutes the most serious adverse effect of antipsychotic medications. Although it was initially described as a complication of conventional neuroleptics, atypical antipsychotic agents are also capable of inducing the syndrome. It has been suggested that atypical antipsychotic-induced NMS may be qualitatively and quantitatively different from the NMS caused by conventional neuroleptics; however, atypical antipsychotics can also be associated with severe forms of NMS. We report two patients who manifested severe NMS in association with atypical antipsychotic agents. Both patients were receiving low antipsychotic doses; moreover, one of the patients had not undergone any recent changes in his antipsychotic regimen. Thus, it is pointed out that vigilance for signs of NMS should not be influenced by antipsychotic type and dose.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, atypical antipsychotics, typical antipsychotics, mortality.

Βιβλιογραφία

1. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 2001, 4:325–336
2. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv* 1998, 49:1163–1172
3. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: A review and critique. *Am J Psychiatry* 1998, 155:1113–1116
4. Chakraborty N, Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19:351–353
5. Leibold J, Patel V, Hasan RA. Neuroleptic malignant syndrome associated with ziprasidone in an adolescent. *Clin Ther* 2004, 26:1105–1108
6. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 112:238–240
7. Kang SG, Lee HJ, Lee MS. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26:534
8. Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006, 26:1180–1182
9. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:464–470
10. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG et al. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003, 2:10
11. Gilman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006, 59:1046–1051
12. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998, 44:748–754

Αλληλογραφία: Χ. Ανδρέου, Αλεξάνδρου Σβώλου 57, 546 21, Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310-252 616, 2310-991 577
e-mail: chrandre@auth.gr