

Ενδιαφέρουσα περίπτωση Case report

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο μετά από διακοπή αντιχολινεργικών παραγόντων

Κ. Κοσμά,¹ Β. Ρούμπος,² Μ. Μάμαλη,² Κ. Ξύπας,²
Κ. Κολοβού,² Γ. Καλογηράτος,² Α. Φόρτος²

¹Νευρολογικό Τμήμα, ΨΝΑ Δρομοκαΐτειο, Αθήνα

²Ψυχογηριατρικό Τμήμα, ΨΝΑ Δρομοκαΐτειο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2008, 19:245–247

Η απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών παραγόντων αποτελεί σπάνιο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη Κακόηθους Νευροληπτικού Συνδρόμου. Πρέπει ωστόσο να λαμβάνεται υπόψιν σε κάθε προσπάθεια τροποποίησης της αγωγής, διότι η έγκαιρη αναγνώριση του συνδρόμου κρίνεται καθοριστική για τη μείωση της θνητότητας. Το περιστατικό που περιγράφεται παρακάτω αφορά ασθενή που εμφάνισε την κλινική τριάδα του συνδρόμου μετά από διακοπή Βιπεριδένης και παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς αποτελεί σπανιότατη βιβλιογραφικά περίπτωση.

Λέξεις ευρητηρίου: Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο, αντιχολινεργικοί παράγοντες, απότομη διακοπή.

Εισαγωγή

Το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΕΣ) αποτελεί σπάνια αλλά εξαιρετικά σοβαρή ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση σε αντιψυχωτικούς συνήθως παράγοντες. Κλινικά, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από δυσκαμψία, τρόμο, πυρετό, θόλωση της συνείδησης και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (υπόταση ή υπέρταση, ταχυκαρδία).¹ Η αύξηση δε του μυϊκού τόνου σε ορισμένες

περιπτώσεις οδηγεί σε νέκρωση του μυϊκού ιστού με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας από μυοσφαιρινουρία. Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα είναι η λευκοκυττάρωση και η αύξηση της κινάσης κρεατινίνης.^{1,2} Η συχνότητα εμφάνισής του είναι 0,4–1,4%³ ενώ η θνητότητά του κυμαίνεται μεταξύ 10–30%.⁴

Το σύνδρομο έχει περιγραφεί συχνότερα σε γυναίκες μεταξύ 20 και 50 ετών,¹ σε διεγερτικούς ασθενείς,⁵ σε ασθενείς στους οποίους έγινε απότομη αύξηση της αντιψυχωτικής αγωγής⁶ και σε εκείνους

που ταυτόχρονα λαμβάνουν αγωγή με λίθιο και αντιχολινεργικά.⁷ Τα τυπικά αντιψυχωτικά ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΝεΣ,^{8,9} ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές εμφάνισης του συνδρόμου και μετά από τη λήψη αντιψυχωτικών της νεότερης γενιάς.^{10,11}

Ακόμη σπανιότερα το ΚΝεΣ έχει εμφανιστεί μετά από απότομη διακοπή αγωνιστών της ντοπαμίνης,¹² με τη λήψη του αντιεμετικού μετοκλοπραμίδη,^{13,14} και μετά από λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.^{15,16} Η περίπτωση που περιγράφεται παρακάτω αφορά ασθενή στον οποίο εμφανίστηκε ΚΝεΣ μετά από απότομη διακοπή αντιχολινεργικών παραγόντων και θεωρείται εξαιρετικά σπάνια αφού έχουν αναφερθεί άλλα δύο μόλις περιστατικά παγκοσμίως.^{17,18}

Περιγραφή περίπτωσης

Άρρενας ασθενής, ηλικίας 69 ετών με διάγνωση σχιζοφρένεια και ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ρυθμιζόμενου με αντιδιαβητική *per os* αγωγή, προσήλθε στο Νοσοκομείο μας λόγω νέας, πρόσφατης υποτροπής της νόσου. Ο ασθενής ελάμβανε από 25ετίας περίπου αγωγή με αλοπεριδόλη, πιμοζίδη και βιπεριδένη (Akineton R). Η τελευταία ενδομυϊκή χορήγηση αλοπεριδόλης παρατεταμένης δράσεως καταγράφηκε προ 20 ημέρου.

Λόγω της μη ανταπόκρισης των ψυχικών συμπτωμάτων στην ως άνω αναφερόμενη αγωγή θεωρήθηκε σκόπιμη και διενεργήθηκε διακοπή της αντιψυχωτικής του αγωγής. Επιπρόσθετα, διεκόπη και η λήψη βιπεριδένης λόγω εμφάνισης ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων που είχε συσχετισθεί χρονικά με την έναρξη χορήγησης των αντιχολινεργικών.

Μία ημέρα μετά τη διακοπή του αντιχολινεργικού, ο ασθενής εμφάνισε ήπια δεκατική πυρετική κίνηση ενώ δύο μέρες αργότερα παρουσίασε πτώση του επιπέδου συνείδησης, υπερπυρεξία (38,5 °C), ταχυκαρδία (128 σφύξεις/min) και γενικευμένη δυσκαμψία. Από τον εργαστηριακό του έλεγχο διαπιστώθηκαν: λευκοκυττάρωση, WBC: 12,7, 109/L), αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της CPK (2.345 U/L).

Ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια για ΚΝεΣ, μεταφέρθηκε σε Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου και στη συνέχεια σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η διενέργεια CT (αξονικής τομογραφίας) εγκεφάλου

και ΟΝΠ (οσφυονωτιαίας παρακέντησης) επιβεβαίωσαν εξ αποκλεισμού τη διάγνωση καθώς δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα που να επεξηγούν την εν λόγω κλινική εικόνα. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, με ενυδάτωση, αντιπυρετικά και χορήγηση βρωμοκρυπτίνης (15 mg ημερησίως) και λοραζεπάμης (4 mg ημερησίως). Σταδιακά τα συμπτώματα βελτιώθηκαν και ο ασθενής εξήλθε 12 ημέρες αργότερα. Κατά την επανεξέταση του ασθενούς στο Νοσοκομείο μας και για τον έλεγχο των ψυχωτικών του συμπτωμάτων αποφασίστηκε η χορήγηση κουετιαπίνης. Η αγωγή με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό παράγοντα αποφασίστηκε λόγω της μικρότερης αναφερόμενης συχνότητάς του να προκαλέσει ΚΝεΣ. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις έως 600 mg ημερησίως. Στον ασθενή δεν εμφανίστηκε καμία παρενέργεια και έπειτα από 5 εβδομάδες περίπου ο ασθενής εξήλθε βελτιωμένος.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών παραγόντων αποτελεί σπάνιο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΝεΣ, καθώς το παράδειγμα ασθενούς που περιγράφηκε αποτελεί το τρίτο κατά σειρά που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Η ιδιαίτερη αυτή περίπτωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε κάθε προσπάθεια τροποποίησης της αγωγής, διότι η έγκαιρη αναγνώριση του συνδρόμου κρίνεται καθοριστική για τη μείωση της θνητότητας. Ωστόσο, και μετά την επιτυχή αντιμετώπιση ενός επεισοδίου ΚΝεΣ, στους περισσότερους ασθενείς, η αντιψυχωτική αγωγή θα συνεχίζει να είναι αναγκαία για τον έλεγχο των ψυχιατρικών τους συμπτωμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι η επαναχορήγηση του ίδιου αντιψυχωτικού, στην ίδια δόση επαναπροκαλεί το σύνδρομο 5 στις 6 περιπτώσεις,⁴ ενώ η χρήση ενός αντιψυχωτικού μικρότερης ισχύος (μικρός αριθμός mg κατά δόση) έχει αποδειχθεί ασφαλής σε 9 από τις 10 περιπτώσεις.

Η έναρξη αγωγής με ένα άτυπο αντιψυχωτικό σε μικρή δόση και η προοδευτική αύξηση της δόσης αποτελεί την ασφαλέστερη επιλογή για να μην επανεμφανιστεί ΚΝεΣ, ελέγχοντας παράλληλα για σημεία ΚΝεΣ και διατηρώντας τον ασθενή καλά ενυδατωμένο.

Neuroleptic Malignant Syndrome after withdrawal of anticholinergic agents

K. Kosma,¹ B. Roumbos,² M. Mamali,² K. Xipas,²
K. Kolovou,² G. Kalogiratos,² A. Fortos²

¹Department of Neurology, Dromokaitio Psychiatric Hospital of Athens, Athens, Greece

²Psychogeriatric Department, Dromokaitio Psychiatric Hospital of Athens, Athens, Greece

Psychiatriki 2008, 19:245–247

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a rare but a potential lethal condition therefore it always represents a neurological emergency. Although NMS is considered mainly as idiosyncratic complication of antipsychotic medication, isolated reports show that the syndrome can rarely occur due to other causes such as, after abrupt withdrawal of anticholinergics and this was the case that is presented here. The syndrome continues to carry a high mortality rate and its basic management remains risk reduction, early diagnosis and supportive care. Thus, familiarity and vigilance to all known risk factors is considered essential for early diagnosis and intervention, and consequently for the reduction of morbidity and mortality of NMS.

Key words: Neuroleptic Malignant Syndrome, anticholinergic, abrupt withdrawal.

Βιβλιογραφία

1. Κονταξάκης Β. Κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά (αντιψυχωσικά) φάρμακα. Βιβλιογραφική ανασκόπηση. *Ιατρ Χρον* 1987, 12:949–956
2. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998, 49:1163–1172
3. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1986, 143:1227–1233
4. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000, 85:129–135
5. Keck PE, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:914–918
6. Itoh H, Ohtsuka N, Ogita K. Neuroleptic malignant syndrome. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1977, 31:559–576
7. Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* 1984, 3:302–307
8. Chong LS, Abbott PM. Neuroleptic malignant syndrome secondary to Loxapine. *Br J Psychiatry* 1991, 159:572–573
9. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980, 41:79–83
10. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Pappas KG. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Progr Neuropharm & Biol Psychiatry* 2002, 5:897–902
11. Sing KJ, Ramaekers GM, Van Harten PN. Neuroleptic malignant syndrome and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2002, 159:149–150
12. Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignant-like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 1985, 254:2792–2795
13. Friedman LS, Weinrauch LA, D'Elia JA. Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome. *Archives of Intern Med* 1987, 147:1495–1497
14. Patterson JF. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *Southern Med J* 1988, 81:674–675
15. Madakasira S. Amoxapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *Drug Intellig Clin Pharm* 1989, 23:50–51
16. Taylor NE, Schwartz HI. Neuroleptic malignant syndrome following amoxapine overdose. *J Nerv Ment Dis* 1988, 176:249–251
17. Spivak B, Gonen N, Mester R, Averbuch E, Adlersberg S, Weizman A. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, 11:207–209
18. Tani H, Fujita K, Okazaki Y. Neuroleptic malignant syndrome related to a switch to perospirone and anticholinergic withdrawal. *Am J Psychiatry* 2006, 163:547–548

Αλληλογραφία: Κ. Κοσμά, Νευρολογικό Τμήμα, ΨΝΑ, Δρομοκαΐτειο Νοσοκομείο Αττικής, Ιερά Οδός 343, 124 61 Χαϊδάρη, Αθήνα