



Atypowy przebieg złośliwego zespołu neuroleptycznego w trakcie leczenia risperidonem u chorego na schizofrenię paranoidalną: opis przypadku

Atypical course of neuroleptic malignant syndrome in a patient with paranoid schizophrenia treated with risperidone: case report

KRZYSZTOF KRZYSTA¹, ARKADIUSZ STĘPOSZ¹, AGNIESZKA KOŹMIN¹, BOGNA MIGACZ¹, ADAM KLASIK^{2,3}

1. Katedry i Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
2. Instytutu Psychologii Katedry Neuropsychologii Uniwersytetu Opolskiego w Opolu
3. Instytutu Psychologii Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Opis przypadku pacjenta z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej przyjmującego risperidon, u którego wystąpił złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN).

Przypadek. 32-letni pacjent z rozpoznaną i leczoną schizofrenią paranoidalną od kilku lat. Po upływie około jednego roku monoterapii risperidonem wystąpiły objawy klasycznego ZZN. Incydent miał charakter jednorazowy i po odstawieniu leku nie powtórzył się. Wcześniejsze leczenie klozapiną lub olanzapiną w połączeniu z risperidonem nie indukowało objawów ZZN.

Komentarz. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego u pacjentów leczonych risperidonem, nawet po dłuższym okresie przyjmowania leku.

SUMMARY

Objective. To present a case of a patient diagnosed with paranoid schizophrenia, in whom neuroleptic malignant syndrome (NMS) has emerged in the course of risperidone treatment.

Case report. The patient aged 32, diagnosed with paranoid schizophrenia, has been treated for a few years. Following an approximately 1-year risperidone monotherapy he manifested classical NMS symptoms. The episode was isolated and on risperidone treatment discontinuation has never recurred. No NMS symptoms were induced during earlier treatment with clozapine or olanzapine in combination with risperidone.

Commentary. A possibility of NMS onset should be taken into account in patients treated with risperidone, even after a long-term treatment with the drug.

Słowa kluczowe: złośliwy zespół neuroleptyczny / risperidon / opis przypadku

Key words: neuroleptic malignant syndrome / risperidone / case report

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest rzadkim, choć potencjalnie śmiertelnym powikłaniem, w przebiegu farmakoterapii z zastosowaniem neuroleptyków. Ocenia się, że występuje u 0,5–1% pacjentów przyjmujących klasyczne leki przeciwpsychotyczne [1] i w około 10–25% przypadków doprowadza do zgonu pacjenta. Możliwość wystąpienia zespołu jest także związana z wystąpieniem określonych czynników ryzyka (przebyty ZZN w wywiadzie, płeć męska, młody wiek, odwodnienie, szybkie zwiększanie dawki leku, postać domięśniowa leku, współistnienie w OUN zmian organicznych lub zaburzeń neurologicznych). ZZN rozwija się zwykle w przeciągu 24–72 godzin, a gdy nie jest leczony utrzymuje się 9–14 dni. Uważa się, że przyczyną wystąpienia zespołu jest blokada postsynaptycznych receptorów dopaminowych, co powoduje znaczne osłabienie, a nawet zahamowanie przekazywania dopaminowego [2]. Zaburzenie tego przekazywania wpływa na inne układy przekaźnikowe, powodując m.in. wzrost poziomu noradrenaliny we krwi, spadek obrotu metabolicznego GABA oraz wzmożenie aktywności układu cholinergicznego. Wystąpienie wy-

mienionych zmian prowadzi do objawów ze strony o.u.n., autonomicznego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego [3, 4]. Zaburzenia w funkcjonowaniu wymienionych układów przejawiają się szeroką gamą objawów związanych z zaburzeniami świadomości, zmianami w układzie motorycznym oraz z zaburzeniami ze strony układu autonomicznego [4, 5]. W rozpoznawaniu ZZN powszechnie stosowane są kryteria zaproponowane przez Levensona [6], według których objawy możemy podzielić na:

- zasadnicze (wzrost ciepłoty ciała, napięcia mięśniowego oraz aktywności CPK w surowicy) oraz
- drugorzędowe (przyspieszenie akcji serca, wahania ciśnienia krwi, przyspieszenie oddechu, wzmożona potliwość, wzrost liczby białych krwinek – 10–20 tys., zaburzenia świadomości).

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie wszystkich 3 objawów zasadniczych lub 2 objawów zasadniczych i 4 objawów drugorzędowych równocześnie. Odpowiednio szybkie rozpoznanie jest konieczne, biorąc pod uwagę możliwość dramatycznego przebiegu zespołu, a także występowanie

tych samych objawów w innych jednostkach chorobowych, w których postępowanie jest zupełnie inne niż w ZZN. Są to: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, katatonie ostrą, hipertermię złośliwą, zespół podobny do ZZN (*neuroleptic malignant syndrom-like syndrom*), przełom tarczycowy, zespół serotoninowy, a także zatrucia, tężec czy guzy mózgu [4, 7]. Pomocne w różnicowaniu są badania laboratoryjne: rozmaz krwi, ALAT/AspAT, kreatynina w moczu, CPK, obecność mioglobiny w moczu, jonogram, skryning toksykologiczny moczu i surowicy, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Warto zaznaczyć, że ZZN może wystąpić nie tylko podczas farmakoterapii z zastosowaniem klasycznych leków przeciwpsychotycznych, ale również w trakcie przyjmowania przez pacjentów neuroleptyków nowej generacji oraz terapii lekami przeciwdepresyjnymi (klomipramina, dezypramina) monoterapii litem, amantadyną, karbamazepiną, lewodopą oraz środkami antycholinergicznymi [8].

Zespół ten może pojawić się również po zastosowaniu dopaminolityków stosowanych w innych schorzeniach niż zaburzenia psychiczne, takich jak metoklopramid [9].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent lat 32, urodzony w rodzinie pełnej, nie ma rodzeństwa. Gdy miał 6 lat, jego rodzice rozwiedli się. Wychowywał się z matką, która nie utrudniała mu kontaktów z ojcem. Gdy miał 8 lat, matka powtórnie wyszła za mąż. Nie miał dobrego kontaktu z ojczymem – nie mógł nawiązać z nim porozumienia, wyrażał wobec niego niechęć. Ukończył szkołę podstawową, zdał do technikum budowlanego. W szkole uczył się przeciętnie, do matury nie przystąpił. Po ukończeniu szkoły wyjechał do Londynu, do matki. Tam pracował jako pomocnik w pizzerii. Po trzech latach (tj. 1999 r.) wrócił do Polski – jak twierdzi „stęsknił się za bliskimi”. Wtedy (24 rok życia) pojawiły się pierwsze objawy choroby – nasilony lęk oraz urojenia prześladowcze. Od tego czasu siedmiokrotnie hospitalizowany na oddziale psychiatrycznym z powodu schizofrenii paranoidalnej. W wywiadzie brak wzmianki o jakichkolwiek urazach głowy, epizodach padaczki, używaniu narkotyków czy alkoholu – obecnie ani w przeszłości. Od czerwca 2004 r. leczony risperidonem (początkowo 6 mg/die przez 2 miesiące, następnie 8 mg/die przez 9 miesięcy i 9 mg/die przez 5 miesięcy). Kolejna hospitalizacja od maja do października 2005 r. w Klinice Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM w Ochojcu z powodu nasilenia objawów wytwórczych i urojeń oddziaływania. W trakcie leczenia doszło do wystąpienia ZZN.

Przy przyjęciu w maju 2005 r. pacjent był w dobrym kontakcie logicznym, zorientowany auto- i allopsychicznie. Obserwowano nastrój obojętny, spowolnienie psychomotoryczne, afekt błady. Ujawniał wypowiedzi o charakterze urojeń prześladowczych, wpływu, relacjonował halucynacje słuchowe – imperatywne oraz wzrokowe. Zgłaszał myśli samobójcze. W okresie tygodnia przed wystąpieniem objawów ZZN (17.X.2005 r.) czuł się dobrze, był prawidłowo zorientowany, jego napęd i nastrój nie odbiegał od granic normy. Podawano risperidon w dawce 9mg/die.

Przebieg epizodu – w godzinach wieczornych pacjent zaczął ujawniać zaburzenia świadomości, nie reagował na

zadawane pytania, wpatrzony w jeden punkt (*stupor*). W badaniu fizykalnym – bez objawów oponowych z występującym drżeniem oraz wzmożonym napięciem mięśniowym w kończynach górnych i dolnych. Żrenice sztywne, reagujące na światło, bez objawów patologicznych. Ponadto: wzmożona potliwość, podwyższona temp. (39,2°C), RR 180/110.

W badaniach laboratoryjnych: leukocyty 13,6 G/l; CPK 407 U/l; Na⁺ 139 mmol/l; K⁺ 4,04 mmol/l, glukoza 93 mg%; ALAT-20 U/l; AspAT-23 U/l. Zalecono ścisłą obserwację pacjenta, pomiar temperatury, RR, HR co godzinę oraz zaniechanie podawania risperidonu.

Po upływie 2 godzin – pacjent pobudzony psychomotorycznie, nie wykonywał poleceń, klęczał na podłodze. Utrzymywała się wzmożona potliwość, RR 170/105, temperatura ciała >39,4°C. Pacjenta unieruchomiono pasami i schładzano lodem. Włączono PWE i.v. oraz podano 10 mg diazepam p.o. Pacjent nadal trudny w kontakcie – zastosowano dalsze leczenie w postaci bromokryptyny 5 mg p.o. oraz 1 amp. diazepam p.o. Po upływie kolejnych 2–3 godz. – kontakt poprawił się, temperatura spadła do 37–38°C, pacjent samodzielnie udał się do toalety. Następnego dnia był podsypiający, w lepszym kontakcie, nie uskarżał się na żadne dolegliwości. Zaobserwowano niewielki wzrost napięcia mięśniowego przy braku innych odchyłeń w badaniu przedmiotowym, gorączka 38,5°C, leukocyty <11,0 tys. RR 120/80, elektrolity w normie.

Po unormowaniu stanu somatycznego pacjenta, włączono klozapinę z dobrym efektem, którą pacjent przyjmował jeszcze przez 12 dni na oddziale w miejsce odstawionego risperidonu. W dniu wypisu – pacjent w wyrównanym nastroju i napędzie, bez objawów wytwórczych i myśli samobójczych. Zalecono klozapinę 200 mg/die oraz kontrolę za 2 tyg. Podobne incydenty nie owtórzyły się aż do dnia dzisiejszego.

KOMENTARZ

Atypowe leki neuroleptyczne, mimo swoich bezsprzecznych zalet, nie są pozbawione wad. Leczeni nimi pacjenci także mogą zapadać na złośliwy zespół neuroleptyczny, co pokazuje przebieg objawów w przedstawionym przypadku. Obserwacja budzi jednak pewne wątpliwości oraz skłania do zastanowienia, ze względu na wystąpienie odchyłeń od klasycznych kryteriów ZZN tj.: rozwinięcie się objawów zespołu w czasie krótszym niż 24 godziny (zwykle jest to 24–72 godzin), bardzo dobra reakcja na podanie względnie małej dawki bromokryptyny (5 mg p.o.) oraz stosunkowo niska aktywność kinazy kreatyninowej (w pełnoobjawowych ZZN może ona dochodzić do kilkunastu tysięcy jednostek). Na występowanie łagodnych form złośliwego zespołu neuroleptycznego wskazują dane z literatury. Kontaxakis i wsp. postawili hipotezę, że nietypowość zespołów neuroleptycznych po leczeniu niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji może wynikać z faktu, że mają one większe powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} niż do receptora D₂. W takich przypadkach może następować częściowe współwystępowanie objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego i zespołu serotoninowego [10]. Jednak nie ma dotychczas jednoznacznego potwierdzenia w danych z literatury, czy objawy złośliwego

zespołu neuroleptycznego w przypadku leków nowszej generacji mają przebieg łagodniejszy, jak twierdzi część autorów [11], czy też jego objawy osiągają równie wysokie nasilenie, jak po neuroleptykach klasycznych, o czym donoszą w swoich pracach inni [12].

Odmienność przejawianych przez pacjenta objawów będzie wymagała potwierdzenia w przyszłych obserwacjach, gdyż podobne zależności zostały dotychczas ujęte tylko w nielicznych dostępnych nam opracowaniach, które ponadto nie rozstrzygają jednoznacznie dyskutowanego problemu.

PIŚMIENNICTWO

1. Guze BH, Baxter LR. Neuroleptic Malignant Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995; 313: 163–165.
2. Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC. Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Pharmacol*. 1990; 21: 367–386.
3. Rakus A, Krocak M. Złośliwy zespół neuroleptyczny – opis przypadku. *Przegląd Lekarski*. 2001; (58): 4.
4. Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1977.
5. Gurrera RJ, Chang SS, Romero JA. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53.
6. Levenson JL. Neuroleptic Malignant Syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 1985; 142: 1137–1145.
7. Frucht SJ. Movement disorder emergencies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005; 5: 284–93.
8. Yo.u.n.g C. A case of neuroleptic malignant syndrome and serotonin disturbance. *Journal of clinical Psychopharmacology*. 1997; 17: 65–66.
9. Donnet A, Harle JR, Dumont JC, Alif Cherif A. Neuroleptic malignant syndrome induced by metoclopramide. *Biomed Pharmacother*. 1991; 45 (10): 461–2.
10. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine – associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? *Annals of General Hospital Psychiatry*. 2003; 2: 10–13.
11. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG: Olanzapine – associated neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26, 897–902.
12. Mishra B, Mishra B, Sahoo S, Arora M, Khess C. Atypicality in presentation of neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2007; 61: 570–573.

Wpłynęło: 30.01.2008. Zrecenzowano: 11.02.2008. Przyjęto: 25.03.2008.

Adres: Dr Krzysztof Krysta, Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, tel/fax 0-32-2059260, e-mail: krysta@mp.pl