

SINDROM NEUROLEPTIC MALIGN - CAZ CLINIC

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME - CASE REPORT

Réka Rancz¹, Elena-Larisa Ungureanu¹, Bogdan Ciopleiaș¹,
Andrei Banu¹, Laura Irincu¹, Cristian Falup-Pecurariu^{1,2}

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Secția Clinică Neurologie

²Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov

Autor corespondent: Elena-Larisa Ungureanu, email: ungureanuelenalarisa@gmail.com

Abstract:

Introduction: The Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is considered to be a rare form of drug-induced hyperthermia that can be lethal. The major symptoms of NMS are hyperthermia, rigidity that can be unresponsive to anticholinergic drugs, changes in mental status that may range from confusion to profound coma and autonomic dysregulation (for example, profuse sweating, incontinence, changes in heart rate and blood pressure).

Objective: In this paper, we present a case report of NMS which developed after the increase of the dose of a first-generation antipsychotic that was used in the treatment of her paranoid schizophrenia.

Discussions: Prevalence of NMS is the higher in the first four weeks from the initiation of the treatment, but cases were reported even at the first administration, so we need a high attention and supervision in these cases. We synthesize for this case the treatment recommendations and its limitations.

Conclusions: NMS can appear in any point of a SRRI treatment, even after 51 years.

Rezumat

Introducere: Sindromul neuroleptic malign (SNM) este considerat a fi o formă rară de hipertermie indusă de medicamente, care poate fi letal. Simptomele principale ale SNM sunt reprezentate de hipertermie, rigiditate, care poate fi neresponsivă la terapia anticolinergică, alterarea stării de conștiență, care poate varia de la sindrom confuzional până la comă profundă și disfuncție autonomă (de exemplu, transpirații profuze, incontinență, modificări ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale).

Scop/Obiectiv: În această lucrare, prezentăm cazul unei paciente de sex feminin cu SNM, care a apărut în urma creșterii dozei de antipsihotic de primă generație folosit în tratamentul schizofreniei paranoide cu care pacienta a fost diagnosticată.

Discuții: Prevalența SNM este cea mai mare în primele patru săptămâni de la inițierea tratamentului, dar au fost cazuri raportate chiar de la inițierea tratamentului, de aceea e necesară o atenție crescută a acestor cazuri. Sintetizăm recomandările de tratament și limitările lor în acest caz.

Concluzii: SNM poate să apară oricând pe parcursul terapiei cu SRRI, chiar după 51 de ani.

Keywords: *Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, adverse drug reaction, diagnoses*

Cuvinte cheie: *Sindrom neuroleptic malign, antipsihotice, reacție adversă la medicamente, diagnostic*

Introducere

Sindromul neuroleptic malign (SNM) este o urgență medicală amenințătoare de viață, cel mai frecvent apărută ca o reacție adversă rară a medicamentelor antipsihotice (Pileggi DJ et al., 2016). Aceste medicamente sunt folosite în tratamentul bolilor psihiatrice, având drept mecanism de acțiune efectul antagonist pe receptorii D2 dopaminergici. Orice medicament care alterează transmiterea dopaminergică (antagoniști dopaminergici) poate declanșa SNM (Ruth-Sahd et al., 2020). Disfuncțiile la

nivelul transmiterii noradrenergice, serotoninergice și GABAergice sunt considerate a fi, de asemenea, implicate în apariția acestui sindrom (Mann et al., 2000).

Fiind un diagnostic neobișnuit, rar identificat, frecvența apariției acestuia în practica medicală este estimativă (Pileggi et al., 2016). Au fost raportate cazuri în care boala se autolimitează, dar de cel mai multe ori pacienții au nevoie de tratament de specialitate și de terapie intensivă, cu o rată de mortalitate de 5,6% (Modi et al. 2015).

Simptomele cardinale ale SNM sunt rigiditatea musculară, hipertermia, tulburarea stării de conștiință și disautonomia (*American Psychiatric Association, 2000*). Din punct de vedere biologic întâlnim creșterea creatinkinazei serice, fosfokinazei serice sau mioglobinemiei, leucocitoză, acidoză metabolică, creșterea catecolaminelor și disfuncții electrolitice (*Strawn et al., 2007*). Acest sindrom trebuie inclus în diagnosticul diferențial în cazul pacienților febrili care primesc tratament cu medicamente antipsihotice.

Scopul lucrării de față este prezentarea unui caz clinic de sindrom neuroleptic malign apărut după modificarea dozei tratamentului, la o pacientă cunoscută cu schizofrenie paranoidă. Boala a debutat în anul 1970, după a patra naștere, necesitând multiple internări pe secții de psihiatrie și tratată cu medicație antipsihotică de primă generație.

Prezentare de caz

Pacientă în vârstă de 77 de ani, cunoscută cu schizofrenie paranoidă debutată în urmă cu 51 de ani, hipertensiune arterială esențială grad III și diabet zaharat tip 2 în tratament cu antidiabetice orale (ADO) se prezintă în serviciul UPU-SCJUBv pentru alterarea stării generale și a statusului neurologic, febră.

Examenul clinic general la internare relevă hiperpirexie ($40,7^{\circ}\text{C}$), tegumente calde și transpirate, mucoase uscate, sialoree. Zgomotele cardiace sunt tahicardice, cu alura ventriculară de 160 bătăi pe minut și tensiunea arterială de 100/80mmHg, în rest examenul obiectiv pe aparate și sisteme fiind în limite normale.

Examenul neurologic la internare descrie somnolență, GCS 10 puncte, pacienta fiind necooperantă, reactivă la stimuli repetitivi, cu rigiditate extrapiramidală generalizată, reflexul cutanat plantar (RCP) indiferent bilateral, ROT diminuate global și tremor generalizat.

Afirmativ anamnestice de la familie, pacienta urma la domiciliu tratament cu Haloperidol 2mg/ml 15 picături seara, cu modificarea dozelor la 10 picături dimineața și respectiv 15 picături seara, anterior prezentării în serviciul de urgență, Trihexifenidil 2 mg un comprimat dimineața respectiv jumătate de comprimat la prânz și Flupentixol 20 mg/ml injectabil, la fiecare 2 săptămâni. Nu se poate exclude posibilitatea ca pacienta să-și fi admi-

nistrat singură doze mai crescute de medicație.

Examinarea CT cranio-cerebrală și toracică în UPU evidențiază aspect cerebral în limite normale, modificări de fibroză pulmonară la nivelul lobilor inferiori bilateral, cu pahipleurită postero-bazală adiacentă, hernie gastrică transhiatală cu diametru maxim de 65 mm.

Pacienta a fost internată în secția Terapie Intensivă pentru tratament și investigații suplimentare cu diagnosticul prezumtiv de Sindrom Neuroleptic Malign.

Analizele de laborator în evoluție relevă o hemoleucogramă modificată, cu prezența leucocitozei, monocitozei, neutrofiliei și limfocitopeniei. Pacienta fiind internată pe Secția de Terapie Intenzivă, în stare generală foarte gravă se justifică inițierea antibioterapiei empirice de spectru larg însoțit de tratament probiotic.

	Internare	Ziua a 5-a	Ziua a 10-a
Nr. Leucocite ($10^3/\mu\text{L}$)	13,94	10,46	14,02
Monocite ($10^3/\mu\text{L}$)	0,86	1,02	4,9
Limfocite ($10^3/\mu\text{L}$)	1,57	15,8	11,8
Neutrofile ($10^3/\mu\text{L}$)	11,5	69,7	83,1

Tabel nr.1. Hemoleucogramă în evoluție

Investigațiile biochimice relevă ușoare modificări ale echilibrului hidro-electrolitic și creșterea progresivă a creatinkinazei serice și a lactat-dehidrogenazei, funcția renală fiind păstrată.

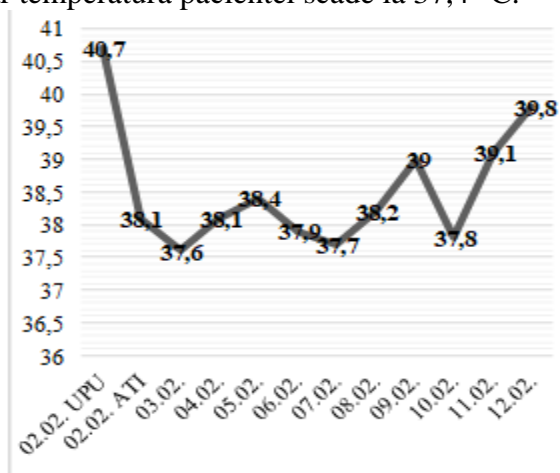
	Internare	Ziua a 5-a	Ziua a 10-a
CK (U/L)	3157		1193
CK-MB (U/L)	87,6		-
LDH (U/l)	391,2		508
TGO (U/L)	200,7	98,7	92,2
Na (mmol/L)		133	126,3
K (mmol/L)		4,21	3,46
Cl (mmol/L)		94,6	86,6
G (mg/dl)	138,9	148	207

Tabel nr.2. Investigații biochimice în evoluție

În cadrul diagnosticului diferențial s-a în considerare sindromul serotoninergic, hiperpirexia malignă și catatonie malignă. Faptul că

pacienta nu prezintă semne de mioclonie și hiperreflexie nici simptome autonome exclude sindromul serotoninergic. Hyperpirexia malignă a fost exclusă prin lipsa contactului cu anestezice potente. Comportamentul pacientei este mai mult agitat decât catatonie, lipsa fazei prodromale și legarea evenimentului de modificare a dozei unui tratament SSRI subliniază corectitudinea diagnosticului de SNM.

Sub tratament de reechilibrare hidro-electrolitic, antipiretic, neurotrop, neuroborant, antihipertensiv, betablocant, heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) în doză terapeutică, hepatoprotectiv, antibioterapie, probiotic, evoluția inițială este ușor este favorabilă, iar temperatura pacientei scade la 37,4° C.



Tabel nr.3. Temperatura în evoluție

În decursul internării pe Secția Clinică Neurologie, starea generală a pacientei se degradează progresiv, cu accentuarea rigidității și a sindromului febril, deși pacienta se afla sub tratament antipiretic, antibiotic, agonist dopaminergic optimal, metode fizice de scădere a temperaturii.

Se realizează consult psihiatric în urma căruia se concluzionează faptul că pacienta nu poate colabora, dă răspunsuri monosilabice, neputând fi evaluată din punct de vedere psihiatric. Nu se recomandă tratament psihotrop.

În ziua a unsprezecea de internare, pacienta prezintă stop cardio-respirator iresuscitabil.

Discuții

Sindromul neuroleptic malign poate să apară în momentul începerii unui tratament cu antipsihotice, la modificarea dozelor sau oricând pe parcursul tratamentului (Julie Langan et al., 2012). Prevalența cea mai crescută a apariției SNM este în primele 24 de ore după administrarea

primei doze în 16% din cazuri, în prima săptămână în 66% din cazuri și în primele patru săptămâni în 96% din cazuri (Caroff and Mann, 1993).

În cazul antipsihoticelor de prima generație, prevalența SNM este de 0,9% (Keck et al., 1987; Keck et al., 1989). Dezvoltarea neurolepticelor de generație nouă nu a putut înlătura acest posibil efect advers, dar totuși au fost raportate semnificativ mai puține cazuri de SNM în legătură cu acestea (Belvederi Murri et al., 2015). Frecvența SNM în cazul antipsihoticelor de generație nouă se estimează a fi între 0,02-0,03% (Strawn et al., 2007; Nielsen et al., 2012). Doze mai crescute de antipsihotice au fost corelate cu un risc mai crescut de apariție a SNM (Tse L et al., 2015).

Într-o metaanaliză, se raportează faptul că, deși eficacitatea este crescută, efectele adverse sunt mai numeroase în cazul neurolepticelor de generație a doua, complianța pacienților este aproximativ identică, iar prețul medicamentelor prezintă o diferență crescută (Leucht S. et al., 2013).

Fiind un sindrom rar, nu avem un ghid concret pentru tratarea SNM, recomandările sunt îndepărtarea agentului toxic și metaboliților activi, suport circulator și ventilator, scăderea temperaturii prin metode medicamentoase și fizice. Tratamentul farmacologic recomandat este dantrolene și agonisti dopaminergici (bromocriptine/ amantadine). Terapia electroconvulsivă a fost menținută ca și o metodă pentru tratarea parkinsonismului și catatoniei din cadrul bolii, fără beneficii empirice (Trollor: JN, 1999). Pacienții necesită tratament suportiv - hidratare iv. Montarea unei sonde nasogastrică sau intubare oro-traheala și ventilație mecanică (Oruch, R. 2017).

Concluzii

Pacienta prezintă un dezechilibru profund al sistemului dopaminergic și metabolic ceea ce a dus la o alterare gravă a stării generale. În ciuda tratamentului corespunzător pe parcursul internării, starea pacientei se agravează progresiv, finalizându-se cu decesul acesteia.

Corelând datele anamnestice cu examenul neurologic, diagnosticul prezumptiv este bine susținut, se începe tratamentul de urgență în paralel cu excluderea diagnosticilor diferențiale.

Informațiile heteroanamnestice au o importanță ridicată în cazul pacienților necooperanți sau comatoși. Prezentarea documentelor

medicale in serviciul de urgență ajută în interpretarea corectă a stării actuale.

Particularitatea cazului este faptul că sindromul neuroleptic malign deși apare cel mai frecvent în primele 4 săptămâni de la inițierea tratamentului, în acest caz a apărut după 51 de ani de la începerea tratamentului cu Haloperidol, când s-a modificat schema terapeutică de tratament, neputându-se exclude posibilitatea ca pacienta să își fi autoadministrat doze crescute de medicație.

Bibliografie

- [1] American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV-TR, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- [2] Belvederi Murri M. et al. 2015. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R&D*, 15(1), 45–62.
- [3] Caroff SN. & Mann SC, 1993. Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America*, 77(1), 185–202.
- [4] Keck PE. jr, Pope HG Jr, McElroy SL. 1987. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 144, 1344-1346.
- [5] Keck PE. jr, Sebastianelli J, Pope HG. jr, McElroy SL. 1989. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital. *J Clin Psychiatry*, 50, 352-355.
- [6] Langan J., Martin D., Shajahan P., Smith DJ. 2012. Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry*, 12:214.
- [7] Leucht S. et al. 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382 (9896), 951–962.
- [8] Mann SC., Caroff SN., Fricchione G., Campbell C., 2000. Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr. Ann.* 30 (5), 363–374.
- [9] Modi S., Dharaiya D., Schultz L. & Varelas, P., 2015. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocritical Care*, 24(1),97–103.
- [10] Nielsen, R. E., Jensen, S. O. W., & Nielsen, J., 2012. Neuroleptic Malignant Syndrome - An 11-Year Longitudinal Case-Control Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(8), 512–518.
- [11] Oruch R. et al, 2017. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13. 161-175
- [12] Pileggi DJ., Cook AM., 2016. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother*, 50 (11): 973-981.
- [13] Pileggi DJ. & Cook A.M. 2016. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*, 50(11), 973–981.
- [14] Ruth-Sahd LA., Rodrigues D. & Shreve E., 2020. Neuroleptic malignant syndrome. *Nursing*, 50(4), 32–38.
- [15] Strawn JR., Keck PE., Caroff SN., 2007. Neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry* 164 (6), 870–876.
- [16] Trollor JN., Sachdev PS. 1999. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 33(5):650–655
- [17] Tse L., Barr A., Scarapicchia V. & Vila-Rodriguez F., 2015. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology*, 13(3), 395–406.

Contribuția autorilor: Contribuția autorilor: conceptualizare: RR, ELU, BC, CFP; designul cercetării: RR, ELU, BC, AB, CFP, validarea metodologiei: RR, ELU, BC, LI, CFP; culegerea datelor: RR, ELU, BC, AB, LI, CFP, analiza datelor și/sau interpretarea datelor: RR, ELU, BC, AB, LI, CFP; scriere-pregătirea textului inițial: RR, ELU revizuire și editare: BC, AB, LI, CFP.

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interese: autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.

Mulțumiri: -