

Malignt neuroleptikasyndrom – sällsynt diagnos med hög dödlighet



ÅSA PETERSÉN, docent i neurovetenskap, ST-läkare
asa.petersen@med.lu.se

båda psykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

LOUISE LUNDBERG, överläkare;

Inom psykiatrin finns ett fåtal diagnoser med hög dödlighet genom somatiska komplikationer, som exempelvis malignt neuroleptikasyndrom (MNS), malign katatoni och serotonergt syndrom. Dessa tillstånd är viktiga att ha kunskap om även för dem som är verksamma inom andra medicinska specialiteter. Tillståndens likheter och skillnader är betydelsefulla i den kliniska diagnostiken och visar på intressant bakomliggande patofysiologi.

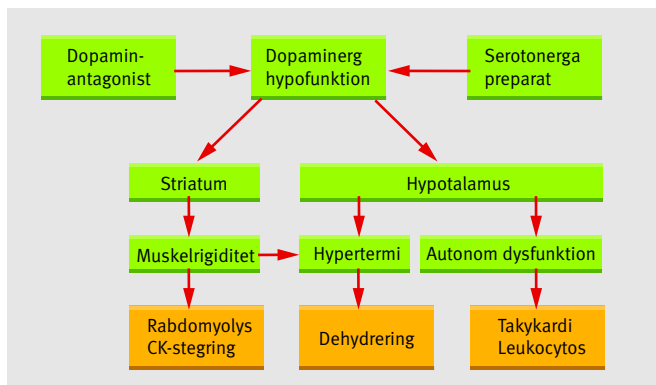
Denna artikel fokuserar på malignt neuroleptikasyndrom och illustreras av en fallbeskrivning från psykiatriska kliniken i Lund. Vi beskriver det nuvarande kunskapsläget kring detta syndrom och diskuterar viktiga differentialdiagnoser, som serotonergt syndrom och malign katatoni.

FALLBESKRIVNING

En ung man, tidigare okänd inom psykiatrin, inkom till psykiatriska akutmottagningen i psykotiskt tillstånd. Patienten uppgav kokainmissbruk under nio månader. Urinsticka för toxikologisk screening var dock negativ för kokain. Han behandlades initialt med diazepam. De psykotiska symtomen avtog först för att sedan öka, varför behandling med olanzapin (Zyprexa) 10 mg peroralt sattes in under det tredje vård dygnet. Dagen efter påbörjades behandling med haloperidol (Haldol) 4 mg peroralt.

Tilltagande psykotiska symtom föranledde injektioner med zuklopentixol (Cisordinol-Acutard) 50 mg intramuskulärt på det femte och åttonde vård dygnet. Trots ökade mängder neuroleptika aggraverades patientens psykotiska tillstånd. Förvärrade katatona symtom och muskelstelhet noterades det sjätte vård dygnet, och trots upprepad antikolinerg behandling progredierade de. Under det tionde vård dygnet tillkom feber kring 38°. Haloperidol sattes ut på grund av biverkningar. Dagen efter visade laboratorieprov ett CRP på 100 mg/l. Säker infektionskälla saknades. Under det tolfte vård dygnet sattes olanzapin ut. Man uppmätte en temperatur på 38,5°. Patienten var då påtagligt muskelstel, svettig, takykard (puls kring 130 slag/ minut) och hade ökad salivation.

På misstanke om malignt neuroleptikasyndrom togs nya laboratorieprov, som då visade kreatinkinas (CK) på 16 µkat/l (referensvärde <3,3 µkat/l), leukocytos $12 \times 10^9/l$, myoglobin 217 µg/l (referensvärde <60 µg/l). Patienten uppfyllde således kriterierna för malignt neuroleptikasyndrom och remitterades till intensivvårdsavdelning, där han respiratorbehandlades under en kort period samt fick behandling med bromokriptin, dantrolen och höga doser diazepam. Dantrolen gav viss effekt på muskelstelheten. DT-undersökning av hjärnan var utan anmärkning, och lumbalpunktion uteslöt encefalit. Patienten fick trombosprofylax för att förhindra komplikationen tromboembolism. Han ådrog sig dock aspirationspneumoni, en vanlig komplikation vid malignt neuroleptikasyndrom. Då pa-



Figur 1. Patofysiologiska mekanismer vid malignt neuroleptikasyndrom.

tientens tillstånd kvarstod beslöt man att utföra elektrokonvulsiv behandling (ECT) i en serie om tio med bilateral elektrodplacering. Sövning gjordes initialt med icke-depolariserande muskelrelaxantia (rokuroniumbromid). Man övergick sedan till Celocurin utan komplikationer. Efter att viss förbättring setts efter de tre första behandlingarna överflyttades patienten till psykiatriska kliniken, där han återhämtade sig helt efter den genomgångna ECT-serien. Diagnosen blev akut polymorf psykos och malignt neuroleptikasyndrom.

MALIGNT NEUROLEPTIKASYNDROM

Malignt neuroleptikasyndrom beskrevs första gången 1960 av Jean Delay och Pierre Deniker, två franska pionjärer inom psykofarmakologin, som dessutom myntade begreppet neuroleptika och var de första att kartlägga den kliniska effekten av fentiazinpreparat [1]. Olika diagnostiska kriterier för syndromet förekommer i litteraturen och i DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders). I den senare krävs förekomst av muskelrigiditet och förhöjd kroppstemperatur under pågående neuroleptikabehandling samt minst två av följ-

SAMMANFATTAT

Malignt neuroleptikasyndrom är ett sällsynt tillstånd förenat med 10 procents dödlighet på grund av komplikationer som pneumoni, tromboembolism, arytm, rabdomyolys och njursvikt.

Syndromet ska misstänkas hos en patient med pågående neuroleptikabehandling som drabbas av muskelrigiditet och förhöjd kroppstemperatur. Tillkomst av två symtom på autonom dysfunktion och/eller leukocytos samt förhöjt kreatinkinas underlättar

fastställandet av diagnosen.

Malignt neuroleptikasyndrom finns rapporterat vid behandling med samtliga neuroleptika.

Risikfaktorer är manligt kön, dehydrering, cerebrala lesioner, katatona symtom, kokainmissbruk, snabb dosökning och/eller höga doser av neuroleptika.

Behandlingen utgörs av seponering av neuroleptika, vätsketillförsel, intensivvård, bensodiazepin, bromokriptin, dantrolen och ECT.

TABELL I. Stadiindelning och behandling av malignt neuroleptikasyndrom (MNS). EPS = extrapyramidala symtom. Stadiindelningen modifierad efter Strawn et al [3] och Woodbury et al [7].

Stadium	Benämning	Kliniska symtom	Åtgärd	Behandling
I	Neuroleptikainducerade EPS	Rigiditet, tremor	Minska neuroleptikados	Antikolinerga preparat
II	Neuroleptikainducerad katatoni	Som stadium I + mutism och stupor	Minska dos eller byt neuroleptika	Diazepam, lorazepam
III	Tidigt MNS	Som stadium II + katatoni, konfusion, temperatur <38°, puls <100 slag/min	Seponera neuroleptika, följ förlopp, korrigera riskfaktorer	Som stadium II
IV	MNS	Som stadium III + temperatur 38–40°, puls 100–120 slag/min	Som stadium III + korrigera vätskeförlust, nedkylning, intensivvård	Som stadium II + bromokriptin, ECT
V	Allvarligt MNS	Som stadium III men temperatur >40°, puls >120 slag/min	Som stadium IV + nedsövning, respiratorvård, generell muskelrelaxation	Som stadium IV + dantrolen

jande symtom: diafores, dysfagi, tremor, inkontinens, förändringar i medvetandet, mutism, takykardi, förhöjt eller labilt blodtryck, leukocytos och ökat kreatininas [2].

Malignt neuroleptikasyndrom är ett tillstånd med en mortalitet på 10 procent trots optimal behandling. Det har en incidens på allt från 0,01 till 3 procent hos individer som behandlas med neuroleptika. Det har rapporterats vid alla typer av neuroleptika, inklusive samtliga atypiska former, och vid snabb utsättning av dopaminerga preparat vid behandling av t ex Parkinsons sjukdom. Tillståndet debuterar oftast inom 30 dagar från det att neuroleptika satts in och förekommer vid terapeutiska doser [3]. Riskfaktorer för att drabbas av malignt neuroleptikasyndrom är låg ålder, manligt kön, dehydrering, fysisk utmattning, agitation, cerebrala lesioner inklusive HIV och Huntingtons sjukdom, katatona symtom, kokainmissbruk, snabb dosökning och/eller höga doser av neuroleptika.

Patofysiologi

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer är ofullständigt kända, men den neuroleptikainducerade dopaminreceptorblockaden i hypotalamus och striatum tros initiera ett negativt förlopp (Figur 1) [3]. Detta stöds av det faktum att alla farmakologiska preparat som utlöser malignt neuroleptikasyndrom leder till dopaminerg hypofunktion och minskade uppmätta nivåer av dopaminmetaboliten homovanillinsyra i likvor från patienterna [4]. Man har också sett att samtidig behandling med SSRI ökar risken för malignt neuroleptikasyndrom, och serotonergt syndrom har många likheter med malignt neuroleptikasyndrom [5, 6]. Dessa fynd förklaras av att serotonin minskar utsöndringen av dopamin och att SSRI-behandling ofta leder till ökade nivåer av neuroleptika genom interaktion med CYP2D6 (cytokrom P4502D6). Detta enzym är involverat i metabolismen av många läkemedel i levern och uppvisar stor variation i populationen på grund av genetisk polymorfism. Detta har lett till hypotesen att det vid malignt neuroleptikasyndrom och serotonergt syndrom föreligger en bakomliggande dopaminerg hypofunktion och serotonerg hyperfunktion.

Behandling

Vid minsta misstanke om malignt neuroleptikasyndrom ska neuroleptika seponeras (Tabell I) [3, 7]. Symtomlindrande behandling inleds, och vitalfunktioner övervakas, vilket ofta kräver intensivvård. Västketillförsel är av hög prioritet, då patienten ofta är dehydrerad och tillståndet förvärrar den redan ne-

gativa vätskebalansen. Allvarliga komplikationer till malignt neuroleptikasyndrom är pneumoni, arytmier, tromboembolism, rabdomyolys och njursvikt. Då tillståndet är ovanligt och heterogent finns få randomiserade, kontrollerade studier och därför ingen övertygande evidens för minskad morbiditet och/eller mortalitet av farmakologisk behandling [3, 6]. På basen av den teoretiska förklaringsmodellen och klinisk erfarenhet [3, 6] används i dag som behandling bensodiazepiner, dopaminagonisten bromokriptin, dantrolen och ECT (Tabell I).

Bensodiazepiner i form av lorazepam och diazepam har visat god klinisk effekt och kan rekommenderas initialt. Dopaminerga preparat, som bromokriptin, minskar de parkinsonistiska symtomen och har i en del fallbeskrivningar och metaanalyser visats minska mortaliteten och förkorta återhämtningsperioden [3, 6]. Dantrolen är ett licenspreparat med muskelrelaxerande effekt. Preparatet minskar kalciumutflödet från det sarkoplasmatiska retiklet i skelettmuskelturen och används med framgång vid malign hypertermi. Detta preparat kan vara verksamt i vissa fall av malignt neuroleptikasyndrom med hög temperatur, rigiditet och markerad hypermetabolism.

ECT är särskilt effektivt om symtomen består trots farmakologisk behandling enligt ovan eller om malign katatoni kvarstår som alternativ diagnos. ECT-behandlingen består av 6–10 behandlingar med bilateral elektrodplacering. Användning av succinylkolin för anestesi kräver stor försiktighet hos patienter med påvisad rabdomyolys, då det kan leda till hyperkalemi och kardiovaskulära komplikationer.

Vanligtvis sker en successiv återhämtning inom den närmsta månaden. Restsymtom i form av parkinsonism och katatona symtom kan kvarstå i veckor. Minst två veckors återhämtning rekommenderas innan man försöker behandla med neuroleptika igen. Detta bör ske med låga doser av atypiska neuroleptika och åtföljas av hög observans för debut av nya MNS-relaterade symtom, som feber, muskelrigiditet och autonom obalans, samt blodprovskontroll avseende leukocyter och CK [3]. Risken att återinsjukna i malignt neuroleptikasyndrom är upp mot 30 procent [3].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Malignt neuroleptikasyndrom är en utslutningsdiagnos, och viktiga differentialdiagnoser sammanfattas i Fakta 1 [3, 8, 9].

Malign katatoni

Den tyske psykiatern Kahlbaum beskrev 1874 katatoni som ett självständigt psykopatologiskt syndrom. Det har sedan sam-

FAKTA 1. Differentialdiagnoser

Psykiatriska/neurologiska tillstånd

- Malign katatoni
- Agiterat delirium
- Strukturell lesion i mellanhjärnan

Toxiska/farmakologiskt utlösta tillstånd

- Serotonergt syndrom
- Kokain-/amfetamin-/ecstasy-intoxikation
- Antikolinergt delirium
- Malign hypertermi

- Extrapyramidala biverkningar
- Litiumintoxikation

Infektiösa tillstånd

- Encefalit
- Meningit
- Hjärnabscess
- Sepsis

Endokrina sjukdomar

- Tyreotoxikos
- Feokromocytom

Miljöberoende tillstånd

- Värmeslag

TABELL II. Skillnader mellan malignt neuroleptikasyndrom (MNS) och serotonergt syndrom (SS).

Parameter	MNS	SS
Utlösande läkemedel	Neuroleptika	SSRI
Debut	Långsamt, flera dagar	Snabbt, inom 24 timmar
Neurologiska symtom	Blyrörsrigiditet	Hyperreflexi, mydriasis, nystagmus, myoklonus
Gastrointestinala symtom	Dysfagi, salivation	Illamående, diarré

mankopplats med schizofreni och definierar, om de katatona symtomen dominerar sjukdomsbilden, en av undergrupperna vid schizofreni. Katatona symtom förekommer också vid affektiva syndrom och cykloid psykos. Katatoni betyder abnorm spänning, och för att uppfylla de diagnostiska kriterierna i ICD 10 ska ett av följande symtom finnas under minst två veckor: stupor/mutism, excitation, posering, negativism, rigiditet, vaxliknande böjlighet och automatisk lydnad. DSM IV-kriterierna innefattar också beteenden som stereotypier, manerlighet, grimaser, ekolali (meningslöst upprepande av andras ord eller fraser) och ekopraxi (automatisk imitation av annan persons rörelser) [2].

Malign katatoni, också kallad pernicios eller akut letal katatoni eller delirium acutum, är att betrakta som en extrem form av katatoni med excitation eller stupor, förvirring, hypertermi och autonom labilitet. Laboratoriemässigt ses leukocytos och CK-stegring. Vid detta akut deliriösa tillstånd är neuroleptika kontraindicerade, och standardbehandling är benzodiazepiner samt ECT vid refraktära fall [10]. Den kliniska och laboratoriemässiga bilden gör att malign katatoni och malignt neuroleptikasyndrom kan vara svåra att skilja åt. Man tror numera också att malignt neuroleptikasyndrom är en form av neuroleptikautlöst malign katatoni [10].

Serotonergt syndrom

Begreppet serotonergt syndrom står för de mest extrema psykiska och fysiologiska effekterna av överskott på serotonin. Tillståndet karakteriseras initialt av illamående, kräkningar, svettning, oro och rastlöshet. Därefter kan konfusion, hypertermi, muskelrigiditet, tremor, hyperreflexi och kramper utvecklas. Risk finns för andningsdepression och arytmier samt rbdomyolys med njursvikt. Flera likheter finns med malignt neuroleptikasyndrom, och viktiga kliniska skillnader mellan detta och serotonergt syndrom belyses därför i Tabell II.

Antidepressiva medel av typerna tricykliska, SSRI, SNRI, bu-



propion, som också är registrerat som rökavvänjningsmedel, och MAO-hämmare kan alla orsaka syndromet men även vissa analgetika som tramadol och linezolid, som är ett antibiotikum, samt centralstimulerande narkotika [5, 11]. Tillägg av naturligt medel med johannesört kan också öka risken. Över huvud taget är det oftast en kombination av serotonerga preparat som orsakar allvarliga symtom, och syndromet beskrevs första gången av Oates och Sjöstrand 1960, efter kombination av MAO-hämmare och tryptofan.

Serotonergt syndrom utvecklas således på grund av för höga nivåer av serotonin i hjärnan orsakat av serotonerga preparat. På så vis skiljer det sig från malignt neuroleptikasyndrom, som inte enbart utvecklas av för höga doser av neuroleptika [6]. Man tror dock att även om serotonergt syndrom initialt påverkar det serotonerga systemet och malignt neuroleptikasyndrom initieras av dopaminerg hypofunktion så sker en påverkan av båda systemen vid dessa syndrom i senare stadier [6]. Behandlingen innebär självklart utsättning av aktuella preparat och symptomatisk behandling på intensivvårdsnivå. Bensodiazepiner minskar agitationen, och positiva resultat har rapporterats om behandling med 5HT_{2A}-antagonist (cyproheptadin) [6, 11].

KONKLUSION

Malignt neuroleptikasyndrom, serotonergt syndrom och akut katatoni förefaller tillhöra ett neurobiologiskt kontinuum, som orsakas av dopaminerg hypofunktion i kombination med serotonerg hyperfunktion [3, 6]. Kunskap om dessa syndrom är viktig, då de har hög mortalitet och ofta kräver intensivvård. Syndromen behandlas med utsättning av utlösande substans (i förekommande fall), bensodiazepiner och ECT vid kvarstående katatona symtom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Etain B, Roubaud L. Images in psychiatry: Jean Delay MD 1907–1987. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1489.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, 4th ed, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870–6.
4. Nisijima K, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites and gamma-aminobutyric acid in neuroleptic malignant syndrome. *J Psych Res*. 1995;27:233–44.
5. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1290–7.
6. Nisijima K, Shioda K, Iwamura T. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Prog Brain Res*. 2007;162:81–104.
7. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:1161–4.
8. Gingrich JA, Rudnick-Levin F, Almeida C, Innes L, Schneier H. Cocaine and catatonia. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1626.
9. Seitz DP. Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. *CJEM*. 2005;7(4):266–72.
10. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayahida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1374–81.
11. Höjer J, Personne M, Skagius AS, Hansson O. Serotonergt syndrom – flera allvarliga fall med denna ofta förbisedda diagnos. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;17(122):1660–3.