

Případ celotělové rigidity u pacientky po ortopedickém výkonu

Tlapáková K.¹, Černá Pařízková R.^{1,2}, Astapenko D.¹⁻³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

³Fakulta zdravotnických studií, Technická fakulta v Liberci

Kazuistika popisuje případ rychle vzniklého maligního neuroleptického syndromu u pacientky, která byla po ortopedickém výkonu pro nově vzniklý delirantní stav léčena kombinací antipsychotik. Díky časně diagnostice a terapii nedošlo k orgánovému poškození a pacientka tak mohla být po dvou dnech pobytu na resuscitačním lůžku přeložena zpět na standardní lůžko. Cílem kazuistiky je tento vzácný, ale život ohrožující stav přiblížit našim kolegům a v budoucnu jim tak případně ulehčit péči o tyto pacienty.

Klíčová slova: maligní neuroleptický syndrom, akutní dysautonomie, delirantní stav, abúzus léků, syndrom z odnětí.

A case of whole-body rigidity in a patient after orthopedic surgery

In our case report, we present a case of swiftly manifesting malignant neuroleptic syndrome in a patient after orthopedic surgery who was treated for a new onset of delirium with a combination of antipsychotic drugs. Thanks to early diagnosis and treatment the patient didn't suffer any organ dysfunction and could have been discharged from our intensive care unit in two days back to the standard unit. The goal of this case report is to highlight this rare yet still life-threatening condition to our colleagues to help them take care of patients with such diagnoses in the future.

Key words: malignant neuroleptic syndrome, acute dysautonomia, delirium, drug abuse, withdrawal syndrome.

Úvod

Maligní neuroleptický syndrom (MNS) je vzácný (incidence 0,02–3 %), ale život ohrožující stav (mortalita 15–25 %) typicky asociovaný s užíváním antipsychotik (Tab. 1). V současnosti existují dvě teorie jeho vzniku: blokáda centrálních dopaminových receptorů nebo přímý vliv na svalová vlákna. Vyskytuje se u všech věkových skupin, po jednorázovém podání i po letech užívání antipsychotik a mezi rizikové faktory jeho vzniku patří kombinace více antipsychotik, celkové vyčerpání, dehydratace a počínající infekce. Mortalita je přímo spojená s dysautonomií vegetativního systému a systémovými komplikacemi. Proto je zásadní včasná diagnostika a léčba [1].

Popis vlastního případu

67letá pacientka (osobní anamnéza: arteriální hypertenze, varixy dolních končetin a stav po zlomenině pravého femuru; farmakologická anamnéza: betaxolol, Detralex; 67 kg, 167 cm) byla přijata k operačnímu řešení fraktury distální tibie. Samotný operační výkon ve spinální anestezii a bezprostřední pooperační průběh byl bez komplikací.

Druhý pooperační den na standardním oddělení se u pacientky rozvíjí progredující zmatenost a psychomotorický neklid nezvladatelný režimovými opatřeními, proto je provedeno psychiatrické konzilium. Dle konziliáře je stav hodnocen jako pooperační delirium v kombinaci s těžkou životní situací (terminální onemocnění manžela) a zahájena terapie antipsychotiky – jednorázově tiaprid tbl. 100 mg – 2 tbl. p. o. a do medikace dále rozepsány: melperon tbl. 25 mg 1-1-1-2, olanzapin tbl. 5 mg 0-1-0-1, s doporučením event. navýšení. Při větším neklidu doporučen haloperidol a klonazepam i. m., které nebyly použity. Za necelých 24 hodin dochází u nemocné k rozvoji celotělových tonicko-klonických křečí a rigidity, byla naměřena tělesná teplota 39,6 °C a došlo ke krátkodobé (cca 30 s) ztrátě vědomí, pacientka následně neadekvátně reaguje, nevyhoví výzvě, a proto je přeložena na Jednotku intenzivní péče Ortopedické kliniky. Dle ordinace přivolaného neurologa bylo zahájeno intravenózní podávání krystaloidů (Isolyte 500 ml + celkem 450 ml fyziologického roztoku jako nosného média) a magnézie (10 ml 10 % MgSO₄), křeče byly terminovány diazepamem titračně do celkové dávky 30 mg intravenózně (odhadovaný čas trvání křečí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Kateřina Tlapáková, tlapakovakaterina@gmail.com

Článek přijat redakcí: 19. 3. 2024; Článek přijat k tisku: 16. 7. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(3):182-184

Tab. 1. Léky asociované s MNS [8]

Typická neuroleptika	haloperidol, chlorpromazin, fluphenazin, thioridazin, trifluordazin, thiothixen, loxapin, bromperidol, promazin, klopentixol
Atypická neuroleptika	olanzapin, klopazin, risperidon, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, zotepin, amisulprid
Antiemetika	droperidol, domperidon, metoklopramid, prometazin, prochlorperazin
Ostatní	tetrabenazin, reserpin, amoxapin, diatrizoát, lithium, fenelzin, disulepin, trimipramin, desipramin
Dopaminergní léky (při jejich odnětí)	levodopa, amantadin, tolkapon, agonisté dopaminu

Tab. 2. Diagnostická kritéria MNS dle DSM-5 [7]

Hlavní kritéria	Rigidita
	Hypertermie (> 38 °C, měřeno minimálně dvakrát orálně)
	Diaforéza
	Expozice dopaminovým antagonistům během 72 hodin před začátkem prvních příznaků
Vedlejší kritéria	<i>Autonomní nervový systém:</i> tachykardie (frekvence > 25 % výchozí hodnoty), hypertenze (> 25 % výchozí hodnoty nebo s fluktuacemi), sialorea, močová inkontinence, bledost, tachypnoe (> 50 % výchozí hodnoty), dyspnoe
	<i>Mentální status:</i> alterované vědomí – kvalitativní (delirium), kvantitativní (stupor až kóma)
	<i>Motorické symptomy:</i> tremor, akinéza, dystonie, myoklonie, trismus, dysatrie, dysfágie
	<i>Laboratorní nálezy:</i> leukocytóza, ↑ kreatinikáza, ↑ myoglobin, ↑ katecholaminy, ↑ kreatinin, ↑ železo, hypoxie
Vylučovací kritéria	Výše zmíněné symptomy nejsou způsobeny jinou látkou nebo neurologickým či zdravotním stavem

do 15 minut – nejasné údaje v dokumentaci). Byl podán 1 g metamilu i. v. bez efektu na teplotu a zahájeno fyzikální chlazení mokřými zábaly. Anamnesticky od rodiny pacientky a z lékových záznamů byl dodatečně zjištěn dlouhodobý abúzus extrémně vysokých dávek hypnotik a benzodiazepinů (bromazepam 3 mg 1-1-1, alprazolam 1 mg 1 tbl večer, zolpidem 10 mg 2 tbl na noc), které pacientka před operací ani během hospitalizace neuvedla a tyto léky jí nebyly podávány. Abúzus jiných látek nebyl zjištěn. Laboratorně je patrný významný vzestup kreatinikázy (20,6 µkat/l), myoglobinu (6 111 µg/l) a leukocytóza ($17,43 \times 10^9/l$), pro hypokalemii (2,6 mmol/l) je započata substituce. Neurolog vyslovuje suspekci na maligní neuroleptický syndrom a je domluven překlad na ARO. Zde při přijetí je v klinickém obraze pacientky patrný celotělový třes a svalová rigidita (Video 1). Pacientka je dále hypertermická, v kontaktu, oslovitelná, GCS 12 (otevírá oči na verbální podnět, odpovídá jednotlivými slovy, spontánní hybnost všemi končetinami omezená rigiditou), spontánně ventilující s nízkoprůtokovou oxygenoterapií obličejovou polomaskou, normotenzní a je přítomna sinusová tachykardie 178/min. Je pokračováno v podpůrné terapii – intenzivním fyzikálním chlazením, tekutinové terapii a forsirované alkalické diuréze bikarbonátem sodným pro hypermyoglobinemii. Zároveň je zahájena specifická terapie, a to podání dantrolenu v maximální doporučené dávce 2,5 mg/kg t. hm., dávka pro svůj časný efekt nemusela být opakována. Pro přetrvávající delirium a s ohledem na abúzus

benzodiazepinů v anamnéze byla pacientka sedována malou dávkou midazolamu a dexmedetomidinu, v návaznosti na to se rozvinula hypotenze vyžadující nasazení noradrenalinu. Do dvou hodin od přijetí dochází k ústupu třesu, rigidity, tachykardie a hyperpyrexie, s pacientkou je obnoven plný kontakt (adekvátně reaguje, vyhoví výzvě, odpovídá ve větách) (Video 2). Dle doporučení [1] je následně do terapie přidán vzhledem k nedostupnosti bromokriptinu jako alternativa amantadinu 100 mg dvakrát denně po dobu 7 dní s následným snižováním dávky až do úplného vysazení. V dalším průběhu hospitalizace je postupně vysazena sedace a podpora oběhu noradrenalinem, pokračuje prevence syndromu z odnětí podáváním klonazepamu. Dle laboratorních a klinických markerů nedošlo k renálnímu poškození, nicméně došlo k vzestupu hodnot jaterních testů bez klinické odezvy (ALT 2,55 µkat/l, AST 5,86 µkat/l, GMT 0,72 µkat/l, bilirubin 22 µmol/l). Po dvou dnech je pacientka v klinicky stabilním stavu s postupnou normalizací laboratorních hodnot přeložena zpět na standardní oddělení a následně k doléčení delirantního stavu a zahájení odvykací léčby. Po 33 dnech byla nemocná přeložena k rehabilitaci osteosyntézy tibie do centra následné péče.

Diskuze

Pro diagnózu maligního neuroleptického syndromu je podstatná kombinace anamnestických, klinických a laboratorních dat [1] (Tab. 2). Z anamnézy je podstatný údaj o podání léků spojených s rizikem vzniku syndromu – nejčastěji antipsychotika či antiemetika, případně vysazení dopaminergních agonistů. Mezi základní symptomatologii MNS patří svalová rigidita, hyperpyrexie, změny mentálního stavu a dysfunkce autonomního nervového systému (dysautonomie). Laboratorně je pak typický nálezk leukocytózy, významného zvýšení sérové hladiny kreatinikázy a myoglobinu a metabolické acidózy.

K život ohrožujícím komplikacím syndromu patří aspirace s možným rozvojem pneumonie, selhání ledvin při myoglobinurii, diseminovaná intravaskulární koagulace, multiorgánové selhání a reverzibilní stresová dilatační kardiomyopatie (tzv. Tako-Tsubo kardiomyopatie) [1].

Terapie se skládá ze složky podpůrné, kam spadá vysazení antipsychotik, léčba hypertermie (fyzikální chlazení těla), rehydratace, prevence aspirační pneumonie (poloha v polosede), korekce iontové dysbalance a pH, léčba hypertenze (blokátory kalciového kanálu), oxygenoterapie a prevence tromboembolie (aplikace LMWH). Zásadní je však terapie specifická, a to podání dantrolenu či bromokriptinu. Možná je i jejich kombinace, jako alternativu je možné použít amantadin [2].

Současná doporučení pro terapii maligního neuroleptického syndromu vycházejí z nekontrolovaných retrospektivních a prospektivních studií a kazuistik, neboť dosud nebyla provedena studie hodnotící jednotlivé možnosti ve farmakoterapii. Mezi úspěšně používaná farmaka patří benzodiazepiny, bromokriptin, amantadin a dantrolen. Výběr je pak založen především na jejich dostupnosti a zkušenostech lékaře s daným lékem [3, 4].

V rámci diferenciální diagnostiky je třeba vyloučit stavy, které syndrom mohou připomínat, jako je infekce CNS, status epilepticus či tetanus. Podobné projevy mají také intoxikace (např. lithium, amfetamin), či odvykací stavy. Maligní neuroleptický syndrom je řazen do skupiny akutních dysautonomií, které spojují tyto příznaky: rigidita, hyperpyrexie a dysautonomie. Syndromy je mezi

sebou většinou možné rozeznat, zejména podle vyvolávající látky – serotoninový syndrom nejčastěji způsobený užíváním inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, maligní hypertermie ve spojitosti s použitím halogenovaných inhalačních anestetik a sukcynylcholinu [5]. Letální (maligní) katatonie je klinicky obtížně rozlišitelná od maligního neuroleptického syndromu. K jejich odlišení se doporučuje podání benzodiazepinů – u většiny pacientů s katatoníí dojde alespoň k přechodnému zlepšení stavu, u pacientů s neuroleptickým maligním syndromem je stav beze změny. V České republice se nejčastěji používá injekční forma diazepam [6].

V rámci stanovení diagnózy u naší pacientky byl pro konziliárního neurologa z anamnézy podstatný údaj o recentním podání kombinace antipsychotik a fulminantním rozvoji typických symptomů, přestože kvalitativní změna vědomí, hodnocena jako delirium, byla přítomna již před podáním antipsychotik. Ke kvantitativní změně vědomí došlo přechodně a krátkodobě. Z projevů dysautonomie byla přítomna tachykardie a mírná tachypnoe. Laboratorně pak diagnózu podpořil nález vysokých hodnot kreatinínázy a myoglobinu a leukocytóza. Tyto laboratorní nálezy během dvoudenního pobytu pacientky na našem oddělení regredovaly. Podobně došlo k časné regresi hypertermie do dvou hodin po podání dantrolenu a nedošlo k renálnímu selhání. Podání bikarbonátu sodného v rámci prevence vzniku akutního renálního poškození při rhabdomyolýze bylo dle zvyklostí na našem oddělení, dle dostupné literatury se doporučení liší a důkazy pro podání vychází z experimentálních studií na zvířecích modelech nebo studií retrospektivních [13, 14]. Nebyla nutnost zahájit hemodialýzu ani z důvodu akutního teplotního managementu, kdy došlo k poklesu teploty neinvazivními metodami zevního ochlazování.

Volba dantrolenu jako specifické terapie byla v našem případě spojena s jeho trvalou dostupností v centrální lékárně a zároveň největší zkušeností našeho oboru ve spojitosti s maligní hypertermií.

Zvýšení jaterních testů bez klinické odezvy přičítáme závažnému stavu s významnou rhabdomyolýzou, nicméně další možností je polékové. Při zahájení terapie olanzapinem je dle SPC častým nežádoucím účinkem přechodné asymptomatické zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, alkalické fosfatázy, gama-glutamyltransferázy i celkového bilirubinu. Dantrolen, zejména však při opakovaném podávání, také způsobuje elevaci uvedených jaterních enzymů.

V našem případě byla dále diskutována návaznost jednotlivých událostí, zejména absence znalosti anamnézy abúzu benzodiazepinů. Pooperační delirium vzniklo s největší pravděpodobností v rámci syndromu z jejich odnětí a pokud by byl abúzus znám, terapie deliria by byla vedena jiným způsobem a nelze vyloučit, že by se výskytu deliria mohlo zcela předejít substitucí v perioperačním období. Získání anamnézy tak nadále zůstává podstatnou složkou péče o pacienty, i když jsme často limitováni jejich sdílností.

Z recentní práce o sledování výskytu maligního neuroleptického syndromu v České republice vyvstalo připomenutí zákonné povinnosti hlásit nežádoucí účinky spojené s podáním léčiv na Farmakovigilanční oddělení SÚKL, což svou povahou maligní neuroleptický syndrom splňuje [7].

Závěr

Maligní neuroleptický syndrom představuje vzácný, ale život ohrožující stav, vyžadující rychlou diagnostiku a terapii. Diagnostika využívá kombinaci anamnestických, klinických a laboratorních dat. Léčba těchto pacientů by měla probíhat urgentně na jednotkách intenzivní péče, kde je možné vedle podpůrné terapie podat i terapii specifickou, a to dantrolen a/nebo bromokriptin (alternativně amantadin). Syndrom může vzniknout jak po jednorázovém užití antipsychotik, tak u pacientů léčených i několik let, a proto je třeba na něj myslet při každém podání těchto léků.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A. Od pacientky byl získán písemný informovaný souhlas s publikací kazuistiky včetně obrazové dokumentace a videodokumentace.

LITERATURA

- Wijdsicks E. Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate, Janet L Wilterdink (Ed), Wolters Kluwer, Last Update: May 26, 2022.
- Nováková M. Neuroleptický maligní syndrom – život ohrožující komplikace léčby antipsychotiky. *Geriatrica a Gerontologie*. 2019;(4):171-173.
- van Rensburg R, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacology Bulletin*. 2019;49(1):84-91.
- Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1).
- Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;(13):161-175.
- Látalová K, Praško J, Maršálek M. Varianty katatonie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*. 2009;72(6):518-524.
- Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom v České republice. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2023;119(3):98-101.
- Kuhlwiilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann B, Keller F, Sartorius A. The Neuroleptic Malignant Syndrome – A systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;142(3):233-241.
- Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic Malignant Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>.
- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):870-6. doi: 10.1176/ajp.2007.164. 6. 870. PMID: 17541044.
- Rodriguez S, Dufendach KA, Weinreb RM. Neuroleptic Malignant Syndrome or Catatonia? A Case Report. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020 Aug 11;6(3):190-193. doi: 10.2478/jccm-2020-0025. PMID: 32864466; PMCID: PMC7430361.
- Komatsu T, Nomura T, Takami H, Sakamoto S, Mizuno K, Sekii H, et al. Catatonic Symptoms Appearing before Autonomic Symptoms Help Distinguish Neuroleptic Malignant Syndrome from Malignant Catatonia. *Intern Med*. 2016;55(19):2893-2897. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6613. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27725556; PMCID: PMC5088557.
- Kodadek L, Carmichael Li SP, Seshadri A, Pathak A, Hoth J, Appelbaum R, et al. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2022;7(1):e000836.
- De Guzman MM. (n.d.). Rhabdomyolysis Treatment & Management: Approach Considerations, Fluid Resuscitation, Prevention of Acute Kidney Injury and Renal Failure. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1007814-treatment?form=fpf#d7>. Last Update: Feb 28, 2024.