

Maligní neuroleptický syndrom u pacienta s migrénou?

MUDr. Lukáš Eimer^{1,2}, MUDr. Pavel Rozsival^{1,2}, MUDr. Marian Šenkeřík¹, MUDr. Anna Hanušová³, MUDr. Michal Pipek⁴, MUDr. Věra Sebroňová⁵

¹Dětská klinika FN Hradec Králové

²Katedra pediatrie Lékařské fakulty UK Hradec Králové

³Psychiatrická klinika FN Hradec Králové

⁴Dětské oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod

⁵Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol v Praze

Autoři prezentují kazuistiku adolescenta dlouhodobě sledovaného pro opakované poúrazové poruchy vědomí s doprovodnou neurologickou symptomatologií ne zcela jasné etiologie. Zde prezentovaný stav poruchy vědomí si vyžádal hospitalizaci na jednotce intenzivní a resuscitační péče, kam byl pacient přijat pro poruchu vědomí provázenou rigiditou a hypertermií s podezřením na maligní neuroleptický syndrom. V průběhu hospitalizace bylo nutné zajištění vitálních funkcí a podání dantrolenu. S anamnézou nejasných poruch vědomí bylo nesmírně obtížné přesně stanovit diagnózu daného pacienta.

Klíčová slova: maligní neuroleptický syndrom, hemiplegická migréna, nejasná porucha vědomí.

Malignant neuroleptic syndrome in a patient with migraine?

The authors present the case report of an adolescent, who had been followed-up for long time due to recurrent unconsciousness of unknown origin with neurologic symptomatology after basic injury. The patient's health condition (unconsciousness related to rigidity and hyperthermia), which we present, resulted in the admission to the ICU for suspected malignant neuroleptic syndrome. The intensive life-supportive care and the administration of dantrolen became essential. Due to the patient's multiple events of unconsciousness of unknown origin in his past medical history it was difficult to determine the correct diagnosis.

Key words: malignant neuroleptic syndrome, hemiplegic migraine, unconsciousness of unknown origin.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 48–50

Úvod

Maligní neuroleptický syndrom (MNS) je závažná, život ohrožující komplikace vznikající při léčbě neuroleptiky nebo při náhlém vysazení antiparkinsonik s udávanou incidencí okolo 0,01–0,02 % (1) a mortalitou 10–25 % (1, 2). Byl popsán jako komplikace léčby všemi antipsychotiky. Vysoký výskyt byl popisován především v souvislosti s frekventním užíváním vysoce incidivního haloperidolu. Skutečnost, že se vyskytuje v mnoha variacích klinického a laboratorního obrazu i průběhu, ještě znesnadňuje již tak obtížné diagnostické úvahy (3).

Klinický obraz zahrnuje především těžkou svalovou rigiditu doprovázenou hyperpyrexii, hypertenzí a tachykardií s následnou poruchou vědomí. Symptomatologie MNS se typicky vyvíjí během 2–3 dnů, ale jsou popsány kratší i delší časové odstupy (1 den–4 měsíce). Závislost na dávce neuroleptika nebyla pozorována. Laboratorně nacházíme leukocytózu, několika násobné zvýšení kreatinkinázy (CK) a myoglobinu v séru a v moči, které odpovídají probíhající rabdomyolýze. Může se rozvinout renální selhání a diseminovaná intravaskulární koagulace. Mezi rizikové faktory patří především mladý věk,

mužské pohlaví, afektivní symptomy, organické poškození CNS, fyzické vyčerpání, dehydratace, současně probíhající infekční onemocnění a hormonální dysbalance (2, 3, 4).

Základem léčby je okamžité vysazení vyvolávajících farmak, intenzivní symptomatická terapie zahrnující rehydrataci, úpravu minerálního prostředí, snížení teploty, podporu kardiovaskulárních, respiračních a renálních funkcí. Indikována je terapie agonistou dopaminu (bromokriptin – perorální forma) nebo amantadinem. V počátečním stadiu je možné také podání samotné levodopy. Při poruše vědomí je volbou podání dantrolenu (5–10 mg/kg/den), a to kontinuálně nebo ve 4hodinových intervalech (5). Nevýhodou je jeho nízká dostupnost pouze na odděleních ARO velkých nemocnic v omezeném počtu (balení za cca 52 tisíc Kč). Další možností léčby je elektrokonvulzivní terapie (3).

Hemiplegická migréna je vzácná, specifická forma migrény s motorickou aurou a velkou variabilitou příznaků. Je charakterizována motorickým deficitem různého stupně (až úplné hemiplegie) a různého trvání, často déle než obvyklých 60 minut, byly popsány záchvaty tr-

vající i několik týdnů. Rozvoj hemiparézy bývá mnohdy velmi rychlý, imitující klinický obraz cévní mozkové příhody. Dle výskytu v příbuzenstvu se rozlišují 2 formy – familiární a sporadická. Familiární hemiplegická migréna (FHM) je autosomálně dominantní, geneticky heterogenní forma migrény. Sporadická hemiplegická migréna (SHM) se odlišuje pouze negativní rodinnou anamnézou hemiplegické migrény (HM). Diagnostická kritéria jsou jinak totožná. Pestrý klinický obraz záchvatu FHM či SHM může doplňovat febrilní stav, meningismus, poruchy svalového napětí, epileptické záchvaty, drop ataky a poruchy vědomí (zmatenost, somnolence až kóma). Po záchvatech může přetrvávat porucha pozornosti a paměti v délce týdnů až měsíců. Bolest hlavy může předcházet auru, následovat ji, nebo může i chybět. Kromě hemiparézy se vyskytují parestzie, zraková aura a poruchy řeči. Dlouhodobé epizody bývají sdruženy s výraznější slabostí až hemiplegií a mají sklon k častějším rekurencím. Interiktálně se může ve 20–30 % vyskytovat permanentní mozečková symptomatologie (nystagmus, ataxie, dysartrie). Provokace je stejná jako u ostatních typů migrény, např. některými pokrmy, vůněmi, stresem,

je popisován vliv opakovaných úderů do hlavy. FHM či SHM se většinou manifestuje již v 1. či 2. dekádě (6, 7). Prognóza je povětšinou dobrá, hemiplegie je plně reverzibilní, frekvence záchvatů je nízká a s věkem klesá. Syndrom se může měnit v závislosti na různých životních obdobích. Mozkové infarkty a smrt jsou vzácnou komplikací HM.

Diferenciální diagnóza zahrnuje jiné typy migrény, cévní mozkové příhody, fokální epileptické záchvaty, homocystinurii, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome), EA2 (epizodická ataxie typ 2), SCA6 (spinocerebelární ataxie typ 6), CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), HHT (hereditární hemoragická teleangiectázie) (6). V rámci diferenciální diagnostiky je nezbytné provedení neuroradiologických a jiných neurodiagnostických vyšetření k vyloučení jiné příčiny. U těžkých atak HM často prokáže EEG abnormitu. Neuroradiologické zobrazovací metody (CT, MRI, AG) jsou u HM negativní, likvorologický náález je též negativní. Vzácně, či spíše výjimečně byly zachyceny v průběhu těžké prolongované ataky HM změny MR difuze v důsledku cytotoxického edému, PET prokazovala difuzní metabolickou depresi na podkladě těžké neuronální dysfunkce a v likvoru byl náález pleocytózy (6, 7). Nástup genetických výzkumů umožňuje preciznější diagnózu FHM či SHM. Byly identifikovány 3 specifické genetické podtypy. Nejčastější forma FHM 1 je způsobena mutací genu CACNA1A na chromozomu 19 (lokus p 13). U části pacientů s FHM 1 je migréna asociována s chronickou progresivní mozečkovou ataxií. U FHM 2 se vyskytuje mutace ATP1A2 genu na chromozomu 1 (lokus q21–q23) a FHM 2 je často asociována

s nejrůznějšími typy epilepsie. Třetím typem je FHM 3, kde se uplatňuje mutace genu SCN1A na chromozomu 2 (lokus q24). Stejným způsobem byla již popsána přítomnost mutací genů zodpovědných za FHM 1 a 2 u SHM (7).

Kazuistika

Šestnáctiletý chlapec byl již od batolestího věku opakovaně hospitalizován pro opakované ne zcela jasné poruchy vědomí po banálních úrazech hlavy, často s doprovodnou neurologickou symptomatologií. Tyto stavy se objevily poprvé v 18 měsících věku, kdy po pádu na hlavu došlo k poruše vědomí s následným rozvojem febrilií se spontánním ústupem. Další 2 ataky poruchy vědomí po pádu na hlavu následovaly ve 2 a 3 letech věku, kdy byla porucha vědomí provázena febriliemi a krátkými tonicko-klonickými křečemi. Přechodně byla podávána antiepileptická terapie, která byla po 4 letech ukončena. V 5 letech následovala další porucha vědomí po úrazu. Chlapec byl opakovaně vyšetřován pro dané stavy na Klinice dětské neurologie FN Motol, kde proběhla radiologická a neurologická vyšetření bez průkazu specifické patologie. Byl veden pod pracovní diagnózou abnormní vazogenní reakce mozku, suspektní komplikované migrény, medikamentózně od 5 let léčené cinarizinem (neselektivní blokátor kalciových kanálů). Nutno podotknout, že compliance rodiny v rámci dispenzární péče nebyla optimální. Po relativně dlouhém asymptomatickém období v mladším školním věku se s nástupem puberty objevily další ataky, nejprve ve 12 letech mírná levostranná hemiparéza a o rok později krátkodobá poúrazová porucha vědomí. V 15 letech se objevila bez úrazového mechanismu přechodná levostranná hemiplegie s bolestmi hlavy při respiračním infektu. V březnu 2011 se opět

po úrazu hlavy objevila rychle nastupující porucha vědomí provázená zvracením.

V námi prezentovaném případě byl chlapec v období těsně před Vánoci roku 2011 jako chodec sražen pomalu jedoucím automobilem. Týž den v dopoledních hodinách si stěžoval na bolesti hlavy a dvojité vidění. Na místě nehody byl při vědomí, bez známek jiného závažného traumatu. Byl transportován RZP do spádové nemocnice Havlíčkův Brod. Během transportu došlo k neklidu, výrazné agresivitě, lékař RZP aplikoval 200 mg haloperidolu intramuskulárně. Po přijetí na urgentní příjem Nemocnice Havlíčkův Brod bylo pro poruchu vědomí provedeno CT mozku, které neprokázalo zjevnou patologii, chlapec byl umístěn na lůžko dětského oddělení. Pro trvajících poruchu vědomí bylo CT mozku po 2 hodinách opakováno s identickým výsledkem. Neurologem byl konstatován zvýšený tonus na levostranných končetinách. Stav byl hodnocen jako mozková komoče či difuzní axonální postižení a bylo pokračováno v hospitalizaci. Toxikologická vyšetření byla negativní. V dalších hodinách došlo k rozvoji rigidity, febrilií až hypertermie se špatnou reakcí na podávaná antipyretika, laboratorně provázené zvýšenou hodnotou CK v séru. Po necelých 24 hodinách hospitalizace na Dětském oddělení v Havlíčkově Brodě byl chlapec transportován na JIRP Dětské kliniky FN Hradec Králové s podezřením na maligní neuroleptický syndrom. Při přijetí na JIRP byla přítomna porucha vědomí hodnocená Glasgow coma scale (GCS) 7, spojená s výrazným motorickým neklidem, třesem, sakadovaným dýcháním, výraznou svalovou rigiditou a tělesnou teplotou 39,5 st. C. Po přijetí jsme zavedli centrální žilní katétr, základní laboratorní nálezy prokázaly zvýšenou hodnotu CK, myoglobinu, hypokalémii (l), porucha acidobáze nebyla po-

Tabulka 1. Vývoj hodnot CK a myoglobinu

Den	Kreatinkináza (μkat/l)	Myoglobin (μg/l)
1.*	37,68	49,08 1 158 1 034
2.*	43,50	2 561
3.** *	60,27	61,81 nevyšetřeno
4.*	41,24	34,81 248
5.*	25,26	16,98 156
6.*		13,68 149
7.	nevyšetřeno	nevyšetřeno
8.	nevyšetřeno	nevyšetřeno
9.	nevyšetřeno	nevyšetřeno
10.	4,8	65

(v levé části sloupce je hodnota ranní kontroly, v pravé části večerní kontroly)
(*podání bromokriptinu, **podání dantrolenu)

Tabulka 2. Diagnostická kritéria maligního neuroleptického syndromu (4, 5)

1. Léčba antipsychotiky během 7 předcházejících dní (2–4 týdny u depotních antipsychotik)
2. Hypertermie > 38 °C
3. Svalová ztuhlost
4. Přítomnost 5 příznaků z následujících:
■ změny psychického stavu
■ tachykardie
■ hypertenze nebo hypotenze
■ tachypnoe nebo hypoxie
■ pocení nebo slinění
■ třes
■ inkontinence
■ zvýšení kreatinfosfokinázy nebo myoglobinurie
■ leukocytóza
■ metabolická acidóza
5. Vyloučení jiných neuropsychiatrických nebo somatických onemocnění
Tučně označená kritéria byla splněna u prezentovaného pacienta

zorována, zvýšená hodnota kreatininu jako obraz akutního renálního poškození. Pro trvalou hypertermii, sakadované dýchání s rozvojem respirační tísně, nutnost fyzikálního chlazení a extrémní motorický nekklid s třesem jsme chlapce sedovali, intubovali, navedli na umělou plicní ventilaci a relaxovali. Vzhledem k mechanismu vzniku, časové posloupnosti a hraničně splněným kritériím maligního neuroleptického syndromu jsme zahájili terapii bromokriptinem, podávaným enterálně cestou NGS. Výrazná arteriální hypertenze vyžadovala korekci nitrožilně podávanými antihypertenzivy, konkrétně klonidinem. Provedené MR mozku (včetně difúzí vážených obrazů) neprokázalo žádnou příčinnou patologii, kontinuální monitorace EEG neprokázala specifickou epileptogenní abnormitu, pouze sníženou aktivitu difúzně. Po 24 hodinách ustoupily febrilie a rigidita. Při ukončení kontinuální relaxace však rigidita znovu nastoupila, stoupal i krevní tlak, došlo k dalšímu vzestupu hodnot CK a myoglobinu. Po 48 hodinách od přijetí jsme přistoupili k terapii dantrolenem, při jehož podání došlo k rychlému ústupu rigidity, sledované laboratorní ukazatele rozpadu svalové tkáně klesly, hodnoty dusíkatých katabolitů se normalizovaly. Léčbu dantrolenem jsme ukončili po 24 hodinách. Umělá plicní ventilace se 3. den komplikovala febriliemi při ventilátorové pneumonii způsobené *Staphylococcus aureus*, kterou jsme úspěšně zaléčili iniciální kombinací oxacilinu s amikacinem s deeskalací na monoterapii oxacilinem po znalosti etiologického agens. Po 5 dnech umělé plicní ventilace jsme sedaci ukončili a chlapce po prolongovaném odeznívání sedace extubovali. Po nabytí vědomí byla však přítomna smíšená fatická porucha, levostranná hemiplegie a centrální paréza VII. hlavového nervu vlevo, doplnili jsme další MR mozku, která však nezobrazila žádnou patologii. Při intenzivní rehabilitaci došlo k pozvolnému zlepšování fatické poruchy a hybnosti levostranných končetin. Ve stabilizovaném stavu jsme chlapce přeložili na Neurologickou kliniku FN Hradec Králové,

kde se pokračovalo v rehabilitaci a byla provedena kontrolní neurologická vyšetření. Chlapec byl propuštěn do domácí péče po 30 dnech hospitalizace bez paretické poruchy, s mírnou fatickou poruchou. Bylo doporučeno vyšetření u dispenzarizujícího neurologa ve FN Motol.

Na Klinice dětské neurologie FN Motol byl chlapec vyšetřen při hospitalizaci na jaře 2012, kde bylo mj. provedeno genetické vyšetření mutací zodpovědných za hemiplegickou migrénu. K dnešnímu dni však zatím nebyla nalezena žádná mutace odpovědná za zmiňovanou diagnózu, přesná diagnóza chlapce zůstává nejasná, v úvahu přicházejí dg. sporadické hemiplegické migrény (geneticky zatím nezařazené) či syndrom ESCEATHT (early seizures and cerebral edema after trivial head trauma). Chlapec je bez neurologického deficitu, navštěvuje střední odborné učiliště. V současné době pokračuje genetické vyšetřování ve FN Motol ve spolupráci se zahraničními pracovišti, do budoucna bude jistě nezbytná dlouhodobá neurologická dispenzarizace.

Diskuze

U daného pacienta jsme byli v situaci, kdy události v anamnéze byly vedeny pod diagnózou komplikované migrény, jejímž projevem mj. může být též rigidita, hypertermie, porucha vědomí. Jedním z 5 hlavních kritérií maligního neuroleptického syndromu je vyloučení jiných neurologických či neuropsychiatrických onemocnění. V daném případě s ohledem na výše uvedené nebylo možné jednoznačně rozhodnout o podezřívání diagnóze. Vzhledem k trvalému poruše vědomí a stoupajícím hodnotám CK a myoglobinu i přes terapii bromokriptinem jsme přistoupili k podání dantrolenu. S jeho podáním došlo k ústupu rigidity a již po 24 hodinách došlo k významnému poklesu hodnot CK a myoglobinu. Vzhledem k výbornému efektu podaného dantrolenu jsme stav hodnotili jako maligní neuroleptický syndrom v terénu hemiplegické migrény. Zůstává však otázkou, zdali

nebylo zlepšení způsobeno pouze přirozeným průběhem tohoto vzácného typu migrény.

Závěr

I v době moderní medicíny 21. století řešíme stavy, kdy ani sebelepší vyšetřovací metody a klasifikační schémata nevedou k možnosti stanovení jednoznačné diagnózy, a to nejen v čase léčby, ale i retrospektivně. V daném případě se můžeme pouze domnívat, zdali tento velmi závažný stav byl těžkým projevem chlapcova chronického onemocnění, či akutní komplikací podání neuroleptik v predisponujícím rizikovém terénu či kombinací obojího.

Literatura

1. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6): 870.
2. Kopal A, et al. Maligní neuroleptický syndrom u pacientky s Parkinsonovou chorobou a akutní interkurentní infekcí. *Neurologie pro praxi* 2006; 3: 158–159.
3. Hýža M, Hanušková V. Atypický obraz neuroleptického maligního syndromu. *Psychiatrie pro Praxi* 2006; 6: 297–299.
4. Seifertová D. Maligní neuroleptický syndrom. *Psychiatrie* 2002; 3: 179–184.
5. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha: Tigris 2002: 751–756.
6. Mastík J. Familiární hemiplegická migréna. *Neurologie pro praxi* 2010; 11(6): 400–405.
7. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurology* 2011; 10: 457–470.

Článek doručen redakci: 30. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 12. 2012

MUDr. Lukáš Eimer

Dětská klinika FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 11 Hradec Králové
lukas.eimer@fnhk.cz