

En mann i 60-årene med forvirring, stivhet og redusert allmenntilstand

En pasient med kjent schizofreni ble henvist til medisinsk avdeling av fastlegen på grunn av uavklart akutt somatisk og psykiatrisk tilstand. Tett samarbeid mellom forskjellige legespesialister var nødvendig for å sikre rask diagnostikk og behandling.

En mann i 60-årene med paranoid schizofreni ble av fastlegen akutthenvist til medisinsk avdeling med en ukes sykehistorie med økende forvirring, redusert allmenntilstand og autonome symptomer. I henvisningsskrivet ble det beskrevet en ytterligere forverring de siste to dagene med økende angst og paranoia og med behov for kontinuerlig tilsyn i pasientens omsorgsbolig. Det var vanskelig å medisinere ham fordi man fikk inntrykk av at han ikke forsto verbale instruksjoner om å ta tabletter. Han var sengeliggende, ga lite kontakt og var stiv i kroppen. Den somatiske undersøkelsen utført av fastlege viste hypertensjon (176/80 mm Hg), takykardi (puls 124 slag/min) og stivhet i bena. Det ble bedt om snarlig psykiatrisk vurdering.

Pasienten ble diagnostisert med paranoid schizofreni i 30-årsalderen. Han ble tidligere behandlet med zuclophentixol decanoate, som ble seponert for ti år siden grunnet ekstrapyramidale bivirkninger. Preparatet ble erstattet med risperidon depotinjeksjon, som han har fått siden.

Pasienten har en mild psykisk utviklingshemning og blir medikamentelt behandlet for hypertensjon og diabetes mellitus type 2. Han bor i en omsorgsbolig og har i hele sitt voksne liv vært avhengig av tett oppfølging fra helsevesenet. Pasienten har vært i habituell tilstand de siste to årene, uten behov for sykehusinnleggelse. Faste medikamenter er linagliptin 5 mg/metforminhydroklorid 1 700 mg, risperidon depotinjeksjon 50 mg annenhver uke (siste injeksjon dagen før innleggelsen), biperiden 4 mg, mirtazapin 15 mg, oxazepam 15 mg, ibuprofen 800 mg, paracetamol 4 g, buprenorfin depotplaster 15 µg/t, pantoprazol 40 mg, oxazepam 15 mg, zopiklon 7,5 mg. Det ble vurdert ikke å være klinisk relevante interaksjoner mellom disse medikamentene.

Ved innkomst ble pasienten undersøkt av turnuslege, med følgende funn: blodtrykk 149/78 mm Hg, puls 115 slag/min, temperatur 38,0 °C og respirasjonsfrekvens 28/min. Pasienten var generelt rigid i ekstremitetene. Det var utslag på leukocytter og nitritt på urinstiks. Blodprøver viste forhøyede leukocytter, som ble vurdert til å være stressutløst, ellers var det normale parametere (tab 1). Til-

standen ble vurdert som en forverring av pasientens kroniske psykotiske lidelse, og han ble overført til akuttpsykiatrisk avdeling.

I inntakstjournalen ble pasienten beskrevet som våken, men ikke orientert for tid, sted eller situasjon. Han var angstpreget og lå ansent i sengen. Siden det ble gjennomført somatisk undersøkelse i mottak, ble dette ikke vurdert som nødvendig på akuttpsykiatrisk avdeling. Miljøterapeutiske tiltak med trygging, skjerming og tett oppfølging ble iverksatt. Pasienten fikk mecilnam for en mistenkt urinveisinfeksjon, ellers ble det ikke foretatt noen endringer i medisineringen. Fra dag to til fire ble pasienten ikke undersøkt av lege. Miljøterapeutene vurderte ham som uendret.

Pasientens nyoppståtte tilstand ble oppfattet som katatoni forårsaket av paranoid schizofreni. Katatoni er et nevropsykiatrisk syndrom karakterisert av motorisk immobilitet som stupor, mutisme og næringsvegring. Det kan utvikles på bakgrunn av psykisk lidelse, hyppigst ved affektiv lidelse, men også ved schizofreni og som ledd i en nevrologisk eller medisinsk tilstand. Malign katatoni er en alvorlig form med feber og autonom instabilitet (1). Symptomer på tilstanden fremgår av tabell 2 (1–4).

Dag fire hadde pasienten økende symptomer med tiltagende forvirring, mer rigiditet, svetting og dysfagi. Vitale parametere var temperatur 39,7 °C, blodtrykk 154/86 mm Hg og puls 121 slag/min. Laboratorieprøvene viste blant annet forhøyede leukocytter og kreatinkinase (CK) 730 U/l, mens C-reaktivt protein (CRP) var normalt (tab 1). Grunnet mistanke om malignt nevroleptikasyndrom (MNS) ble alle psykofarmaka seponert og pasienten overflyttet til medisinsk avdeling.

Ved feber og stivhet hos pasienter som bruker antipsykotika er malignt nevroleptikasyndrom, som forekommer hos i underkant av 1 %, en viktig differensialdiagnose. Dette er en alvorlig tilstand med ca. 20 % mortalitet (5). Hovedsymptomene er hypertermi, muskulær rigiditet, endret bevissthet og autonom instabilitet i form av takykardi, takypné, svingende blodtrykk, svette og

Hanne Indermo Solhaug
hanne.indermo@gmail.com

Rosalie Broekhof

Kari Bruheim

Sara Germans Selvik

Psykiatrisk klinikk
Sykehuset Namsos

Mathis Heibert

Medisinsk klinikk
Sykehuset Namsos

inkontinens (tab 2) (1, 5). Alvorlig hypertermi og ekstremer rigiditet kan forårsake rabdomyolyse, noe som kan medføre nyresvikt.

Det ble gjort supplerende undersøkelser. CT caput viste ingen fersk patologi, men et eldre infarkt frontalt på høyre side var tilkommet sammenlignet med undersøkelse for ti år siden. Spinalpunksjon viste ikke tegn til infeksjon. På grunn av uttalt rigiditet ble biperden gjeninnsatt.

Diagnosen malignt nevroleptikasyndrom stilles på grunnlag av det kliniske bildet og laboratorieprøver (nøytrofil leukocytose, forhøyede verdier av levertransaminaser og forhøyet kreatinkinase) (5). Det er en eksklusjonsdiagnose og kan være vanskelig å skille fra en rekke andre tilstander (ramme 1). Anbefalte supplerende undersøkelser er ytterligere laboratorieprøver, bildediagnostikk av hjerne, spinalpunksjon og EEG.

Psykiatriske pasienter blir ofte behandlet med flere psykofarmaka samtidig og har større risiko for å utvikle tilstander som serotonergt syndrom og antikolinergt syndrom (tab 2) (5). Serotonergt syndrom skyldes en overstimulering av serotoninsystemet i hjernen og oppstår i hovedsak ved kombinasjon av flere legemidler som øker serotoninnivået, som serotoninreopptakshemmere (SSRI), trisykliske antidepressiver (TCA), monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), enkelte opioider og noen sentralstimulerende rusmidler (6). Antikolinergt syndrom forårsakes av for sterk blokkering av acetylcholin, som ved overdosering av legemidler eller forgiftninger (7).

Antipsykotika har også ekstrapyramidale bivirkninger i form av parkinsonisme, akutt dystoni, tremor, akatisi og tardive dyskinesier som kan være vanskelig å skille fra symptomene ved malignt nevroleptikasyndrom (4).

Malign hypertermi er en sjelden genetisk sykdom og har et mer akutt forløp (tab 2) (8).

På den sjettede dagen, to dager etter overflyttingen, var pasienten fortsatt febril med temperatur opp mot 40 °C. Det var tilkommet elektrolyttforstyrrelser i form av hypokalemi og hypernatremi. Antall leukocytter var normalisert, men kreatinkinase var stigende (tab 1). Pasienten var sirkulatorisk stabil, men hyperventilerte med en kompensert

metabolsk acidose. De diagnostiske kriteriene for malignt nevroleptikasyndrom var oppfylt, med alvorlig muskelrigiditet, forhøyet temperatur, dysfagi, endret bevissthet, mutisme, takykardi, hypertensjon, leukocytose og forhøyet kreatinkinase. Pasienten fikk symptomatisk behandling med væske, korrigering av forstyrrelser i elektrolytter og syrebasestatus og forebyggende tiltak mot trombose, liggesår og kontrakturer.

Dag syv ble pasienten flyttet til medisinsk overvåkningsavdeling. Da han ikke var blitt bedre, valgte man å gi dantrolen 175 mg intravenøst og bromokriptin 20 mg som døgndose. Man forsøkte også avkjøling med isposer med varierende effekt. Pasienten var våken, men preget av uttalt rigiditet og dysfagi, og han kunne ikke snakke. Det ble startet med parenteral ernæring da pasienten ikke klarte å spise. Dag ti falt temperaturen til 38 °C, men kreatinkinaseverdiene fortsatte å stige. Han hadde fremdeles betydelig acidose og hypokalemi (tab 1). Pasienten utviklet diaré og CRP-stigning. Grunnet mistanke om bakteriell infeksjon med ukjent fokus, ble det startet intravenøs antibiotikabehandling med cefuroksim og metronidazol. Pasienten fikk også oxazepam 60–80 mg døgndose som behandling av forvirring og rigiditet.

Malignt nevroleptikasyndrom krever, med unntak av tilfeller med milde symptomer, innleggelse og behandling i medisinsk overvåkningsavdeling (5). Antipsykotika, samt eventuelt andre dopaminantagonister og litium, skal seponeres umiddelbart. Vitale parametere skal overvåkes og symptomatisk behandling gis. Dersom kreatinkinaseverdien er betydelig forhøyet, kan det tilsi utvikling av rabdomyolyse og gjøre det nødvendig å forebygge nyresvikt. Benzodiazepiner kan ha en gunstig effekt gjennom å hemme basalgangliene og motorisk korteks.

Ved alvorlig tilstand og med kroppstemperatur opptil 39,5 °C kan malignt nevroleptikasyndrom behandles med 15 mg bromokriptin, en dopaminagonist, per døgn. Man går ut fra at dopaminblokkade kan redusere symptomene. Dersom pasienten ikke er i stand til å innta perorale medikamenter, eller temperaturen stiger over 39,5 °C, skal man behandle med dantrolen intravenøst. Ved oppstart av dantrolen administreres 2 mg per

RAMME 1

Differensialdiagnoser malignt nevroleptikasyndrom (5)

Psykiatriske/nevrologiske tilstander:

Malign katatoni
Delirium
Status epilepticus

Toksiske/farmakologiske tilstander:

Serotonergt syndrom
Antikolinergt syndrom
Intoksikasjon sentralstimulerende rusmidler/medikamenter
Malign hypertermi
Litiumintoksikasjon
Abstinens

Infeksiøse tilstander:

Encefalitt
Meningitt
Sepsis

Endokrine tilstander:

Tyreotoksikose

kg kroppsvekt, maks 10 mg per kg. Dantrolen er en kalsiumantagonist som kan gi redusert muskelkontraksjon (5, 9).

Ut fra manglende bedring med medikamentell behandling ble det besluttet å forsøke elektrokonvulsiv terapi (ECT). Den 14. dagen etter innleggelse mottok pasienten sin første elektrokonvulsive terapibehandling, i form av unilateral høyresidig stimulering. Totalt ble det gitt ti slike behandlinger over tre uker. Behandlingene ble vurdert som teknisk tilfredsstillende og ukompliserte.

Hvis medikamentell behandling ikke har effekt, kan elektrokonvulsiv terapi være livreddende. Effekten av elektrokonvulsiv terapi ved malignt nevroleptikasyndrom er gjentatte ganger beskrevet i litteraturen. Men behandlingen er ikke ufarlig og har utløst hjerteflimmer og hjertestans (2). Suksametonium, som vanligvis gis som muskelrelakserende medikament ved elektrokonvulsiv terapi, blir vurdert som kontraindisert (9) ved malignt nevroleptikasyndrom.

Tabell 1 Utvalgte laboratorieprøver

	Dag 1	Dag 5	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 12	Dag 13	Dag 14	Dag 15	Dag 16	Dag 17	Dag 19	Dag 21	Dag 25	Dag 31	Dag 35	Dag 40
Leukocytter (3,5–10,0 · 10 ⁹ /l)	12,8	16,7	10,9	9,4	12,6	13,9	13,4	15,0	16,7	15	11,7	14,9	15,8	11,6	8,3	6,4		10,5
CK (40–280/U/l)		778	686	857	1 474	2 102	2 261	2 408	1 814		1 840	3 032	495	143	43	35	33	

Tabell 2 Symptomer og funn ved malign katatoni, antikolinergt syndrom, malignt neuroleptikasyndrom, serotonergt syndrom og malign hypertermi (1–7) ++ = vanlig symptom, + = symptom varierende til stede, +/- = symptom sjelden til stede

Symptomer/funn	Malign katatoni	Antikolinergt syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom	Serotonergt syndrom	Malign hypertermi
Generelle					
Redusert allmenntilstand	++		+	+	
Autonome					
Hypertermi	+		++	++	++
Svetting	+		++	++	
Urininkontinens/retensjon		++	++	++	
Diaré/obstipasjon		++	+/-		
Kvalme/oppkast			+/-		
Takykardi	+		++	++	++
Forhøyet/ustabilt blodtrykk	+		++	++	++
Varm tørr hud/tørre slimhinner/cyanose		++			++
Motoriske					
Muskelrigiditet	++		++	++	++
Tremor			++	++	
Dysfagi			++	++	
Motorisk uro	++	++	+/-		
Motorisk hemning/bradykinesi/bisarre kroppsholdninger	++		+/-		
Hyperrefleksi/myoklonus				++	
Sensoriske					
Tegn til muskelskade/smerter	++	++	++	++	
Hodepine			+/-		
Kognitive					
Konfusjon	+	++	++	++	
Fluktuerende bevissthetsnivå	+	++	++	++	
Stupor	++		+/-		
Koma		++	++	++	
Psykkiske					
Hallusinasjoner		++			
Angst/agitasjon		++			
Mutisme	++		++	++	
Laboratoriemessige					
Leukocytose	+		++	++	
Forhøyet kreatinkinase [CK]	++		++	++	

Tre dager etter første behandling (dag 17) sank pasientens temperatur under 38 °C for første gang siden innleggelsen. Etter den andre behandlingen fremkom en klinisk bedring, hvor han var mer våken og kunne kommunisere med enstavelsesord. Bromokriptin ble redusert til 15 mg døgndose.

I løpet av de neste to ukene avtok muskelrigiditeten gradvis. Pasienten kommuniserte bedre, var afebril, og nivået på elektrolyttene normaliserte seg. Svelgfunksjonen bedret seg, og han begynte å ta til seg peroral næring. Fire uker etter innkomst ble pasienten flyttet tilbake til psykiatrisk avdeling.

Malignt nevroleptikasyndrom er ikke en absolutt kontraindikasjon for behandling med antipsykotika, men det er viktig at pasienten er symptomfri i minst to uker før oppstart. Bytte av medikament, lav startdose og langsom opptrapping til lavest effektive dose er nødvendig, sammen med monitorering av vitale parametere og muskelrigiditet for å avdekke et eventuelt residiv. Dessuten bør depotinjeksjoner unngås (2). Risikoen for residiv av malignt nevroleptikasyndrom angis å være 30–50% (10).

Ut fra et farmakodynamisk perspektiv på dopamin D2-blokade er quetiapin og klozapin forsvarlig å starte opp med (11). Begge legemidlene har et potensial for vektøkning (12, 13) og vil være ugunstige hos pasienter med diabetes mellitus. Klozapin kan initialt gi forbigående feber og takykardi, hvor malignt nevroleptikasyndrom må vurderes (12).

Siden pasienten hadde kjent diabetes mellitus og kardiovaskulær sykdom ble, etter gjennomgang av relevant litteratur og diskusjon med farmakolog ved regionssykehus, quetiapin valgt (14, 15). Pasienten hadde da vært symptomfri i to uker, og serumkonsentrasjonen av risperidon var i samme periode null. Pasienten ble vurdert til å være i god form og samtykket til videre medikamentell behandling. Det ble startet opp med quetiapin 12,5 mg per os. Ved utskrivning 11 uker etter oppstart var dosen 600 mg. Det ble ikke observert åpenbare bivirkninger av medikamentet, heller ikke residiv av malignt nevroleptikasyndrom.

Etter at han ble frisk fortalte pasienten at han husket mye av det som hadde skjedd under sykehusoppholdet, og at han opplevde spesielt god effekt av elektrokonvulsiv terapi. 19 uker etter innkomst ble han utskrevet til et korttidsopphold ved et lokalt sykehjem.

Diskusjon

Diagnostisering av malignt nevroleptikasyndrom er utfordrende da pasientene har symptomer som er vanlige ved mange medisinske problemstillinger, som hetslag, alvorlige hjerneinfeksjoner, sepsis, delirium, toksiske encefalopatii og status epilepticus (ramme 1)

(5). Hos denne pasienten var malign katatoni en nærliggende differensialdiagnose, men uttalt feber, rigiditet og svetting pekte mer i retning av malignt nevroleptikasyndrom (16).

Malignt nevroleptikasyndrom oppstår som oftest i løpet av de to første ukene etter påbegynt behandling eller doseøkning, men kan også forekomme senere (5). Patofysiologien er ikke fullstendig forstått, men redusert dopaminerg aktivitet forårsaket av blokkade av dopamin 2 (D2)-reseptorer antas å være av klar betydning (5). Risikofaktorer er redusert allmenntilstand, rask doseøkning av antipsykotika, dehydrering, tidligere episoder med malignt nevroleptikasyndrom intramuskulære antipsykotikainjeksjoner, lav serumkonsentrasjon av jern, traume, samtidig behandling med litium, antikolinerge medikamenter eller antidepressiver. Dessuten ses familiær opphopning, slik at en genetisk komponent er sannsynlig (5). Førstegenerasjons antipsykotika som haloperidol er vanligste årsaker (5). I litteraturen finnes kun to tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom ved bruk av risperidon depotinjeksjon, men begge tilfellene skjedde kort tid etter oppstart, og pasienten hadde fått et førstegenerasjons antipsykotika i tillegg (17, 18).

Vår pasient utviklet malignt nevroleptikasyndrom etter å ha brukt samme dose risperidon i ti år.

Eliminering av depotinjeksjoner tar lengre tid enn perorale preparater og kan gi forverring av malignt nevroleptikasyndrom i lang tid etter at siste dose er administrert. Vår kasuistikk understreker viktigheten av en helhetlig tilnærming i arbeidet med pasienter med psykiatriske lidelser.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Hanne Indermo Solhaug (f. 1981)

er spesialist i psykiatri. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Rosalie Broekhof (f. 1984)

er spesialist i psykiatri. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kari Bruheim (f. 1973)

er spesialist i anestesilogi og lege i spesialisering i psykiatri. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sara Germans Selvik (f. 1972)

er spesialist i psykiatri. Hun er også styremedlem av Nasjonalt forum for akuttpsykiatri (NFAP), leder av referansegruppe for Nasjonal

kompetansetjeneste for personlighetspsykiatri (NAPP) og førsteamanuensis ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Mathis Heibert (f. 1972)

er spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 371–80.
- Van Den Broek WW, Moleman P. Anxiolytica en hypnotica. I: Moleman P, red. *Praktische psychofarmacologie*. 3. utgave. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998: 9.
- Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1233–41.
- Sadock BJ, Sadock VA. red. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7. utgave. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 680.
- Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011; 1: 41–7.
- Spigset O. Serotonergt syndrom – en særegen legemiddelbivirkning. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2010; 3: 11–3.
- Sadock BJ, Sadock VA. red. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 9. utgave. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 3017.
- Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 183–93.
- ALNSF. <http://anestesi.no/farmakologi/intravenos/123-muskelrelaksering> (28.9.2015).
- González-Blanco L, García-Prada H, Santamarina S et al. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41: 314–8.
- Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL et al, red. *Pharmacotherapy handbook*. 7. utgave. 2008: 1110.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Leponex. Sist endret 14.7.2015. <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=leponex&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0> (5.4.2017).
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Seroquel. Sist endret 25.8.2015. <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=Seroquel&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0> (5.4.2017).
- RELIS. Hvilket antipsykotikum har lavest risiko for å gi gjentatt malignt antipsykotikas syndrom? http://relis.arnett.no/Utdredning_Ekstern.aspx?Relis=6&S=281&R=X (5.4.2017).
- RELIS. Valg av antipsykotikum etter malignt nevroleptikas syndrom. http://relis.arnett.no/Utdredning_Ekstern.aspx?Relis=5&S=3887&R=X (5.4.2017).
- Lang FU, Lang S, Becker T et al. Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? Trying to solve the catatonic dilemma. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232: 1–5.
- Mall GD, Hake L, Benjamin AB et al. Catatonia and mild neuroleptic malignant syndrome after initiation of long-acting injectable risperidone: case report. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 572–3.
- Yamashita T, Fujii Y, Misawa F. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone long-acting injection: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 127–9.

Mottatt 6.1. 2016, første revisjon innsendt 1.7. 2016, godkjent 5.4. 2017. Redaktør: Tor Rosness.