

# Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä – kiireellistä hoitoa vaativa häiriö

*Outi Poutanen ja Päivi Kiviniemi*

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on harvinainen ilmiö, joka on totuttu yhdistämään vanhojen, etenkin pieniannoksisten neuroleptien käyttöön. Sitä esiintyy kuitenkin harvinaisempaan myös uudempien, epätyypillisten neuroleptien käytön yhteydessä. Ilmiön tunnistaminen on tärkeää, koska siihen liittyy 12–20 %:n kuolleisuus. Kuvaamme 19-vuotiaan potilaan, joka käytti tavanomaista neuroleptia ja sai vakavia neuroleptioireyhtymän oireita. Kuvaamme myös 64-vuotiaan potilaan, jota hoidettiin epätyypillisellä neuroleptilla ja jonka tilaa komplisoi toinen keskushermostoon vaikuttava sairaus. Molempien potilaiden hoito vaati tehokkaita toimenpiteitä.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (neuroleptic malignant syndrome, NMS) kuvattiin kirjallisuudessa ensimmäisen kerran 35 vuotta sitten (Delay ja Deniker 1968), mutta ilmiö määritettiin tarkemmin vasta 1980-luvulla (Addonizio ym. 1987). Oireyhtymän syntyä ei tunneta, mutta siihen liittyy dopaminergisten neuronien vajaatoiminta. Katatonia – psykomotorinen oireyhtymä, johon liittyy motorisia, affektiivisia ja käyttäytymisen muutoksia – kuvattiin jo 1800-luvun puolella. Kun neuroleptit kehitettiin, katatonian ilmaantuvuus väheni. Neuroleptien käyttöön taas liittyi ilmiö, joka muistutti katatoniaa. Siihen liittyi akinesiaa ja rigiditeettiä, mutta siitä puuttuivat katatonian oudot asentohäiriöt, affektiiviset häiriöt ja käyttäytymisen muuttuminen eriskummalliseksi (esim. negativismi, stereotypiat).

Kummallekaan näistä ilmiöistä ei ole kyetty luomaan tarkkaa psykopatologista tai patofysiologista kuvausta. On mahdollista, että NMS:ssä neuroleptit salpaavat subkortikaaliset striataaliset  $D_2$ -reseptorit ja aiheuttavat häiriöitä motorisessa juosteessa, kun taas katatoniaan liittyy enemmänkin muutoksia kortikaalisissa GABAergisissa toiminnoissa. Tämä selittäisi sen,

että katatoniaan toisin kuin NMS:ään liittyy primäärisesti affektiivisia ja käyttäytymismuutoksia (Northoff 2002). Samantapaista oireilua voi syntyä läakeinteraktioiden yhteydessä, kun neuroleptin kanssa samanaikaisesti käytetään toista neuroleptia tai neuroleptin kanssa litiumia, bentosodiatsepiinia tai depressiolääkettä (Hasan ja Buckley 1998). Oireilua saattaa ilmaantua myös ilman neuroleptilääkitystä, kun Parkinsonin taudin dopaminerginen lääkitys on äkillisesti lopetettu tai läakeannos on ollut liian pieni (Gordon ja Frucht 2001, Northoff 2002) tai kun pitkäaikainen baklofeenilääkitys on lopetettu äkillisesti (Turner ja Gainsborough 2001). Metoklopramiidin käyttöönkin on liitetty NMS (Somer 2002).

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää arvelaan ilmenevän 0,02–1,9 %:lla kaikista neurolepteja käyttävistä potilaista (Somer 1993, Buckley ja Hasan 1998, Koponen 1999). Neurolepteja käyttävillä psykiatrisilla sairaalapotilailla ilmaantuvuus on ollut vielä suurempi. Ei ole ole-massa testiä, jonka avulla NMS voitaisiin kiistatta varmistaa tai sulkea ehdottomasti pois, eikä hoidossakaan voida turvautua varmasti tehokkaaksi tiedettyyn menetelmään (Pelonero ym. 1998).

## Omat potilaat

Potilas 1 on 19-vuotias nainen, jolla on neljän vuoden ajan esiintynyt psykoottista oireilua. Hän on saanut skitsofreniadiagnosin, ja kaksi vuotta sitten hänelle alettiin antaa ainoana psykykenlääkkeenä klotsapiinia 300 mg/vrk. Ennen klotsapiinia lääkityksenä olivat olantsapiini (ad 20 mg/vrk) ja klooripromatsiini (ad 550 mg/vrk). Potilaalla on todettu suurentuneita verenpainearvoja, mutta lääkitystä ei ole aloitettu. Hänellä on esiintynyt myös omaan ruumiiseen kohdistuvia harhoja.

Lokakuussa 2002 potilas oli perhekodissa huonosti hērätettävissä ja virtsa oli mennyt alle. Oli syntynyt epäily asetoni-intoksikaatiosta. Potilas lähetettiin yliopistosairaalan ensiapuun. Ajankohtaisia stressitekijöitä olivat pitkäaikaisen psykoterapiasuhteen päättymisen, itsenäistymisen suhteessa kasvatusvanhempiin ja rasittava kontakti biologiseen äitiin.

Potilas oli ensiavussa tajuissaan silmät auki ja liikutti raajoja symmetrisesti kipuun reagoiden. Hän ei kohdistanut katsetta eikä puhunut. Sydän-, keuhko- ja vatsastatus olivat normaalit, samoin pupillit ja valoreaktiot. Niskan jäykkyyttä ei ollut todettavissa. Hengitystaaajuus oli 12/min, verenpaine 130/90 mmHg ja syke tasainen 108–140/min. Reflekseissä ei todettu poikkeavaa eikä kuumetta ollut. Laboratoriokokeissa asetoni- ja huumesuoloineen ei tullut esiin poikkeavaa. Potilas intuboitui ja hän sai lääkkeitä nenä-mahaletkuun ja klotsapiinilääkitys lopetettiin. Tilaa pidettiin psykoottisena. Toisena sairaalapäivänä pään tietokonetomografialöydös oli normaali. CRP-pitoisuus oli 34,4 mg/l, ALAT 82 U/l, AFOS 170 U/l, leukosyyttimäärä  $9,2 \times 10^9/l$ , ionisoituneen kalsiumin pitoisuus 1,38 mmol/l ja tyreotropiinipitoisuus 2,3 U/l. Potilas kieltäytyi syömästä ja juomasta, oli motorisesti levoton ja puristi pyydetessä kiittä hieman nyrkkiin. Nesteytyksestä pyrittiin huolehtimaan. Tromboosin estoon alettiin antaa enoksapriinia 40 mg x 1.

Kolmen somaattisen hoitopäivän jälkeen potilas siirrettiin levottomuuden vuoksi psykiatriseen sairaalaan tarkkailuun. Tulotilanteessa häneen ei saanut kontaktia. Potilasta pidettiin agitoituneena, minkä vuoksi ehkä CRP-arvokin oli hieman suurentunut. Seuraavana päivänä hän sai lääkityksenä tsuklopentiksolia lihakseen yhteensä 100 mg. Levottomuuden vuoksi potilasta pidettiin ajoittain lepositeissä. Lääkityksenä annettiin myös loratsepaamia ad 12 mg/vrk. CRP-pitoisuus pienentyi arvoon 21,7 mg/l. Potilas liikkui raajojaan, tanssi, itki ja eläytyi lauluihin. Toisena tarkkailupäivänä hän muuttui veltoksi, ei pysynyt pystyssä ja oksensi. Kolmantena tarkkailupäivänä häneen ei saatu mitään kontaktia. EEG oli normaali. Kuivumista epäiltiin.

Psykiatrisen tarkkailujakson neljäntenä päivänä potilas siirrettiin takaisin somaattiselle puolelle ensiapuun. Hän oli silloin tajuissaan ja takykardinen (150/min, sinusrytmi). Katatonian viittaavia oireita oli todettavissa, eli raajat jäivät nostettaessa ylös. Yläraajat olivat selkeästi liijyputkimaisen jäykät, ja oikeassa ranteessa oli hammasratasrigiditeettiä. Lämpö oli 38,8°C, verenpaine 137/69 mmHg. Keuhkot, vatsa ja iho olivat normaalit, samoin thoraxröntgenlöydös. Myös virtsan tutkimuslöydös oli

normaali, eikä muualtakaan löytynyt infektiotokusta. CRP-pitoisuus oli 15,3 mg/l, leukosyyttimäärä  $6,8 \times 10^9/l$  (erittelylukeman tulos viitealueella) ja kreatiinikinaasiarvo 509 U/l. Potilas lakkasi vastaamasta kysymyksiin. Kreatiinikinaasin aktiivisuus suureni edelleen arvoon 1 835 U/l. Likvorilöydös oli normaali. Seuraavana päivänä potilaan tajunta heikkeni. Tämän sekä kuumeilun, lihastonuksen vahvistumisen ja kreatiinikinaasiarvon suurenemisen perusteella päädyttiin pahanlaatuisen neuroleptisyndrooman diagnoosiin ja potilas siirrettiin sisätautiosastolle. Leukosytoosia ei todettu, mutta tämän ajateltiin selittyvän potilaan aiemmin käyttämästä klotsapiinilääkityksestä. Hoidoksi aloitettiin tehostettu nesteytys (3–4 l/vrk), fyysikaalinen jäähdytys, proprasetamolikuumeeseen ja bromokriptiini (15 mg/vrk). Seuraavana päivänä kuume laski, mutta kreatiinikinaasin aktiivisuus lisääntyi arvoon 3 321 U/l. Bromokriptiinin annosta suurennettiin määrään 10 mg x 3 ja lisäksi alettiin antaa dantroleenia suoneen 140 mg x 4. Potilas oli poistanut nenä-mahaletkun ja oli ilmeisesti siinä yhteydessä saanut aspiraatiopneumonian. Tilalle panttiin uusi letku ja aspiraatiopneumonian hoidoksi aloitettiin kefuroksiimi- ja metronidatsolilääkitys. Raajoissa esiintyi edelleen rigiditeettiä.

Potilas siirrettiin seuraavaksi sisätautien teho-osastolle kolmeksi vuorokaudeksi. CRP-arvo oli nyt yli 100 mg/l. Elektrolyytihäiriötä ei kehittynyt eikä asidoosia, ja munuaisten toiminta pysyi normaalina. Hemodynamiikka oli vakaa ja spontaani hengitys riitti hyvin. Toisena tehohoitopäivänä potilaaseen ei vielä saatu kontaktia. Niskassa ilmeni rigiditeettiä, mutta raajojen rigiditeetti oli vähentynyt, ja kreatiinikinaasiarvo oli pienenevässä. Bromokriptiinilääkitys lopetettiin oksentelun vuoksi, ja dantroleenin annosta pienennettiin määrään 7 mg/kg/vrk. Seuraavana päivänä vireystila korjaantui, potilas liikkui kaikkia raajoja omatoimisesti ja kreatiinikinaasin aktiivisuus pieneni arvon 500 U/l. Dantroleenin, kefuroksiimin ja metronidatsolin anto lopetettiin. Uutena antibioottina alettiin antaa klindamysiinia. Muina lääkkeinä olivat omepratsoli, kaliumkloridi (seerumin kaliumpitoisuus oli 3,0 mmol/l) ja tarvittaessa suonensisäinen proprasetamolikuumeeseen.

Potilas siirrettiin seuraavaksi neurologian osastolle viideksi vuorokaudeksi. Sinä aikana tehty pään varjoainetehosteinen tietokonetomografia oli normaali. Leukosyyttiarvo oli välillä  $13,2\text{--}14,6 \times 10^9/l$ , lasko 72 mm/h, kreatiinikinaasin aktiivisuus 12 U/l ja CRP-arvo 85 mg/l. Thoraxkuvassa näkyi pneumoniseksi sopiva infiltraatti. Tämän jälkeen potilas siirrettiin psykiatriselle osastolle, missä hän oli yhtäjaksoisesti runsaat viisi kuukautta. Hän sai lääkityksenä neuroleptisyndroomaan viikon ajan bromokriptiinia 10 mg 1 x 3 ja lisäksi muista syistä amoksisilliini-klavulaanihappoa, omepratsolia ja enoksapriinia. Koska potilas ei harhaisuuden vuoksi pystynyt syömään eikä juomaan, hän sai sähköhoitoa ja loratsepaamia. Klotsapiinilääkitys aloitettiin kuitenkin varovasti uudelleen kahden ja puolen viikon kuluttua psykiatrisen hoitoon tulosta. Kotiutuessaan potilaalla oli lääkityksenä klotsapiini (400 mg/vrk). Takykardiaa ja kohonneeseen verenpaineeseen

seen oli lisäksi alettu käyttää bisoprololia (5 mg x 1). Levottomuus ja aggressiivisuus olivat poissa potilaan kotiutuksessa. Harhaisuuskin oli selvästi vähentynyt, ja potilas pystyi asialliseen keskusteluun. Hän suunnitteli jatkavansa lukio-opintoja seuraavana syksynä noin puolen vuoden kulluttua kotiutumisestaan. Neuroleptisyndrooman aiheuttajana pidettiin tsuklopentiksolia, joten sen käytöstä tämän potilaan hoidossa päätettiin vastaisuudessa pidättäytyä.

Potilas 2 on 64-vuotias nainen, joka asuu miehen- ja 12-vuotiaan tyttärenpoikansa kanssa. Hän on pitkään sairastanut kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja ollut useaan otteeseen psykiatrisessa sairaalahoidossa niin depressio- kuin maniavaiheessakin. Pitkäaikainen stressitekijä potilaan elämässä on ollut tyttärenpojan kasvattaminen tyttären kuoltua noin kymmenen vuotta sitten. Mielialaa tasoittavana psykeenlääkityksenä potilaalla ovat olleet natriumvalproaatti (1 000 mg/vrk) ja sen kanssa tarpeen mukaan neurolepti (haloperidoli ad 6 mg/vrk tai olantsapiini ad 7,5 mg/vrk), depressiolääke (mirtatsapiini 30 mg/vrk tai reboksetiini 8 mg/vrk) ja unilääke (oksatsepaami 30 mg tai tematsepaami 20–40 mg tai tsolpideemi 10 mg). Lisäksi potilas sairastaa sepelvaltimo- ja verenpainetauti, joihin hän on käyttänyt hydroklooritiatsidia, isosorbidi-5-mononitraattia, amlodipiinia ja atenololia sekä tarvittaessa isosorbidiidinitraattisuihketta. Hormonikorvaushoitoa on ollut estradioli, ja glaukoomaan hän on käyttänyt latanoprostitippoja. Marraskuussa 2001 heräsi epäily Parkinsonin taudista, koska potilaalla oli esiintynyt vuosien ajan kestänyttä käsiensä hienojakoista vapinaa. Beeta-CIT-tutkimus ei kuitenkaan vahvistanut Parkinson-diagnoosia. Myös tammikuussa 2001 tehty aivojen tietokonetomografia antoi normaalin löydöksen.

Huhtikuun lopulla 2002 terveyskeskuslääkäri lähetti potilaan yliopistosairaalan ensiapuun, kun hänen yleislansansa oli nopeasti huonontunut. Liikkuminen kotona ei enää onnistunut, ja potilas oli alkanut kaatuilla eikä pystynyt syömään. Huhtikuussa, ennen ensiapuun toimittamista, hänellä oli epäilty polymyalgiaa ja natriumvalproaatin aiheuttamaa vapinaa. Valproaatti oli jätetty pois, ja olantsapiiniannosta oli suurennettu 5 mg:sta 7,5 mg:aan vuorokaudessa. Käsiensä vapinaan oli alettu antaa lääkitykseksi levodopa (100 mg) ja karbidopaa (10 mg 1 x 3) ja polymyalgiaepäilyn takia prednisonia (30 mg x 1). Huhtikuussa potilaalla oli ollut myös antibiootilla parantunut virtsatietulehdus.

Ensiavussa potilas oli vähäilmeinen. Puhe oli epäselvää, ja raajoissa ja alaleuassa oli todettavissa voimakas hammasrastaistyyppinen rigiditeetti. Niskan alueella esiintyi kohdalaista rigiditeettiä, ei meningismia. Käsissä ilmeni pillerinyörittäjän vapinaa, raajavoimat olivat hyvät ja symmetriset, jänneheijasteita ei saatu esiin, Babinskin merkki oli molemmilla puolilla negatiivinen. Pupillat ja silmien liikkeet olivat normaalit. Verenpaine oli 138/80 mmHg, syke tasainen 70/min, lämpö 38,2 °C, leukosyttimäärä 12,5 x 10<sup>9</sup>/l, kreatiiniinääsin aktiivisuus 2 595 U/l ja CRP-pitoisuus 15,7 mg/l. Muuten laboratoriotutkimuksissa ei tullut esiin poikkeavaa. Potilaalla pääteltiin olevan pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä. Olantsapiinin käyttö lopetettiin.

Potilas siirrettiin neurologian osastolle, ja hoidoksi aloitettiin bromokriptiinilääkitys 5 mg x 3 ja runsas nesteytys.

Aluksi kliininen tila pysyi neurologisella osastolla huonona. Potilas oli tuskainen, ahdistunut, levoton ja turvaton. Ajoittain hän kieltäytyi syömästä tai söi vain syötettynä. Hän halusi kulkea käsi kädessä hoitajan kanssa. Käsissä esiintyi jatkuvaa pillerinyörittäjän lepovapinaa. Raajoissa todettiin kohdalaista symmetristä rigiditeettiä, ei puolioireita. Kävely oli hidasta ja askel lyhyt. Vähitellen kuumelaski ja potilaan olemus oli ilmeikkäämpi, mutta hän pelkäsi kaatumista ja hänen oli vaikea rentoutua. Tietokonetomografiassa todettiin yllättäen vasemmalla krooninen subduraalilihematooma. Sen osalta päädyttiin konservatiiviseen hoitoon. Tietokonetomografia uusittiin viikkoa myöhemmin, ja effuusio todettiin kookkaammaksi. Potilas leikattiin samana päivänä. Bromokriptiinilääkitys lopetettiin.

Leikkauksen jälkeen potilas siirrettiin psykogeriatriselle osastolle, missä hän oli hoidettavana puolitoista kuukautta. Hän oli aluksi jähmeä; raajojen rigiditeettiä oli jäljellä lievänä, samoin käsiensä lepovapinaa, vähäilmeisyyttä ja lyhytsanaisuutta. Potilas oli erittäin ahdistunut, motorisesti levoton (ajoittain magneettivoivissa) ja katetroitava. Levodopa-karbidopalaäkitys lopetettiin, mutta vapina ei vähenyt. Vähitellen potilas virkistyi ja alkoi liikkua osastolla ja syödä itse. Laboratoriotutkimuksissa ei havaittu erityistä. Neuropsykologisissa tutkimuksissa todettiin lieviä subduraalilihematooman jälkitilaa sopivia muutoksia. Myös aivojen magneettikuvauslöydös kuukauden kuluttua leikkauksesta viittasi subduraalilihematooman jälkitilaa. Beckin depressiomittari antoi hoidon alussa tulokseksi 58/63. Vähitellen mieliala alkoi kuitenkin nousta. Natriumvalproaattilääkitys aloitettiin uudelleen psykogeriatrisen hoidon puolivälissä. Annosta suurennettiin määrään 900 mg/vrk, ja potilaan vointi alkoi korjaantua. Ahdistus väheni, nukkuminen parani ja taloustöiden teko alkoi sujua. Potilas kotiutui hyväkuntoisena ilman neuroleptia. Neuroleptisyndrooman aiheuttajana pidettiin olantsapiinia, joten sen käytöstä päätettiin vastaisuudessa pidättäytyä potilaan hoidossa. Vointi säilyi hyvänä noin yhdeksän kuukautta. Sen jälkeen psykoottista tuskaisuutta ilmeni uudestaan, ja potilas tuli uudestaan psykiatriselle osastolle. Tämänkertainen hoitajakso kesti noin kaksi kuukautta. Sen aikana aloitettiin neuroleptilääkitys ketiapiinilla (300 mg/vrk), ja sitä jatkettiin myös kotona.

## Pohdinta

Pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymälle tyypillinen taudinkuva kehittyi yleensä nopeasti (muutamista päivistä muutamiin viikkoihin) lääkityksen muutoksen jälkeen. Potilaalle 1 tila kehittyi runsaassa vuorokaudessa. NMS:n yleisimpiä oireita ovat vaikea lihasjäykkyys, vapina,

**Taulukko 1.** DSM-IV-tautiluokituksen kriteerit pahanlaatuiselle neuroleptioireyhtymälle (American Psychiatric Association 1994).

- 
- A. Neuroleptilääkityksen käyttöön liittyy lihasjäykkyyden kehittyminen ja lämmön nousu.
- B. Vähintään kaksi seuraavista:
1. hikoilu
  2. nielemisvaikeudet
  3. vapina
  4. virtsanpidätysvaikeudet
  5. tajunnan heikkeneminen (lievästä sekavuudesta koomaan)
  6. mutismi
  7. takykardia
  8. kohonnut tai epävakaata verenpainetta
  9. leukosytoosi
  10. lihasvaurioihin viittaavat laboratorioarvot (seerumin suurentunut kreatiniinikinaasiarvo)
- C. Kohtien A ja B oireet eivät aiheudu toisesta lääkkeestä (esimerkiksi fenyklidiinistä) eivätkä neurologisesta tai muusta sairaudesta (esimerkiksi virusenkefaliitista).
- D. Kohtien A ja B oireet eivät selity psykiatrisella häiriöllä (esimerkiksi katatonisella oireella ilmenevällä mielialahäiriöllä).
- 

**Taulukko 2.** Tutkimukset epäiltäessä pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää.

**Perustutkimukset**

- Tarkistettu lääkeanamneesi edeltävän kuukauden ajalta  
Somaattinen yleistutkimus (ainakin arvio tajunnan tasosta, ruumiinlämpö, verenpainetta)  
Elektrolyytit (seerumin natrium, kalium, kalsium, magnesium)  
Maksan, munuaisten ja kilpirauhasen toimintaa mittaavat testit  
Täydellinen verenkuvaa  
Kreatiniinikinaasin määrittäminen kolmen testin sarjalla  
Virtsan ja selkäydinnesteen tutkimus  
EEG  
Pään tietokonetomografia tai magneettikuvaus

**Mahdolliset lisätutkimukset**

- Astrup-analyysi  
Hyytymistekijätutkimukset  
Veriviljely  
Toksikologinen kartoitus  
Litiumpitoisuus  
Raudanpuutetta mittaavat testit
- 

kuume (ilman selittävää tekijää), vireyden heikkeneminen, autonomisen hermoston toiminnan häiriöt, kreatiniinikinaasiarvon kasvu ja leukosytoosi (Sommer 1993, Pelonero ym. 1998, Védie

ym. 2000). Taulukossa 1 on esitetty oireyhtymän kriteerit DSM-IV:n mukaan ja taulukossa 2 suositeltavat tutkimukset.

Yleensä edellytetään, että potilaalla todetaan kolmesta pääoireesta (kuume, vaikeat ekstrapyramidaaliset häiriöt, autonomisen hermoston toimintahäiriöt) ainakin kaksi ja lisäksi vireydetason häiriö, kreatiniinikinaasiarvon kasvu tai leukosytoosi. Kun NMS:n oireita esiintyy epätyypillisten neuroleptien käytön yhteydessä, on oireita usein vähemmän, jolloin koko diagnoosi kyseenalaistuu. Erotusdiagnoosi onkin vaativaa (Sommer 2002, Védie ym. 2000) (taulukko 3).

Tilanteen edetessä seuraa yleensä ketjureaktiona vakavia häiriöitä, kuten myoglobiuriaa sekä happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Potilaalle 1 kehittyi hypokalemia, ja diagnostinen vaihtoehto oli katatonia. Toisen potilaan tapauksessa subduraalihakematooma vaikeutti diagnostista arviota ja selitti ainakin kaatumistaipumusta ja ehkä osaksi myös vireyden heikkenemistä.

Riskinä NMS:lle pidetään, että potilas käyttää pieniannoksia klassisia neurolepteja ja etenkin niiden depotmuotoja. Oireyhtymä voi kehittyä aivan tavanomaisilla hoitoannoksilla. Aivovamma – kuten potilaalla 2 – sekä infektio tai fyysinen rasitus ja niistä aiheutuva nesteväpäänsä lisäävät riskiä. NMS voi syntyä myös epätyypillisiä neurolepteja käytettäessä, mutta riski on vähäisempi kuten myös ekstrapyramidaalioireiden, tardiivin dyskinesian ja muiden liikehäiriöiden vaara (Caroff ym. 2002). Potilaalla 2 oli käytössä epätyypillinen neurolepti (olantsapiini), jota pidettiin NMS:n aiheuttajana. Pientä pohdintaa herätti myös dopaminergisen (levodopa) lääkityksen osuus. NMS-oireita voi syntyä, jos levodopan annosta lasketaan äkkiä tai annos on sinänsä liian alhainen (Gordon ja Frucht 2001). Tässä tapauksessa näin ei ollut.

NMS kestää hoidon aloittamisen jälkeen yleensä kahdesta päivästä kahteen viikkoon. Potilaan 1 tila alkoi selvästi kohentua viiden vuorokauden kuluttua diagnosoinnista ja hoidon aloittamisesta. Potilaan 2 oireet helpottuivat noin kymmenessä vuorokaudessa, mutta lopullisesti kliininen tilanne parani vasta subduraali-

**Taulukko 3.** Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän (NMS) erotusdiagnostiikka.

<b>NMS:n vaihtoehto</b>	<b>NMS:stä poikkeavat oireet</b>
Meningiitti tai enkefaliitti	infektio-oireet korostuvat, likvorissa glukoosi-, leukosyytti- tai proteiinipitoisuuksien muutoksia, epileptiset kohtaukset mahdollisia
Katatoniat	psykkinen ahdistuneisuus, kiihtymys, poikkeavat asennot, stupor, mutismi (huomaa: neurolepti ei aina ole käytössä)
Sentraalinen antikolinerginen oireyhtymä	kuiva iho ja limakalvot, laajat pupillit, suoliäänten vähäisyys, virtsaretentio, ei juuri lämmönnousua eikä rigiditeettiä
Pahanlaatuinen hypertermia	anestesian yhteydessä, oireet rajummat, lihaskudoksessa rakenteellinen poikkeavuus
Lämpöhalvaus	ei hikoilua, rigiditeettiä, verenpaineen nousua eikä kreatiiniinikinaasiarvon kasvua, iho kuiva ja kuuma
Toksinen enkefalopatia	ei lämmönnousua, kreatiiniinikinaasiarvo pieni
Allerginen lääkeainereaktio	kutina, urtikaria, vinkuva hengitys, eosinofilia
Vaikeat ekstrapyramidaalioireet	ei lämmönnousua, leukosytoosia eikä kreatiiniinikinaasiarvon kasvua
Serotoniinisyndrooma	provosoivan lääkkeen käyttö; kiihtyneisyys, levottomuus, vapina, myoklonus, epileptiset kohtaukset mahdollisia, hikoilu, rigiditeetti

hematooman hoidon jälkeen. Tärkeää on neuroleptilääkityksen (ja litiuminkäytön) lopettaminen sekä hyvä, tehokas yleishoito (kuumeen alentaminen, nestehoito elektrolyyttikorjauksiin ja ravintolisineen sekä hengityksen turvaaminen) (Pelonero ym. 1998). Lääkkeenä käytetään esimerkiksi dopamiiniagonisteja, kuten bromokriptiinia, amantadiinia ja apomorfiinia. Yleisimmin käytetyn bromokriptiinin alkuanostus on 5 mg x 3 suun kautta, ja sitä voidaan suurentaa määrään 60 mg/vrk. Tätä lääkitystä saivat molemmat edellä kuvatut potilaat. Dantroleenin vaikutus kohdistuu suoraan lihaskudoksen kalsiumaineenvaihduntaan lihaksia relaksoivasti. Annos on 1–10 mg/kg/vrk, ja lääkettä annetaan yleensä laskimoon enintään neljä kertaa vuorokaudessa. Dantroleeni vaikuttaa tehokkaammin kuin bromokriptiini, mutta sen käyttöön liittyy enemmän riskejä (maksan kuormittumista) (Sommer 1993 ja 2002, Lappa ym. 2002). Tromboosien ehkäisyyn on hyvä aloittaa hepariinihoito.

Vaikka valtaosa (80–90 %) NMS:n saaneista potilaista toipuu oireistaan, on komplikaatoriski kuitenkin huomattava. Nielemisvaikeudet voivat johtaa kuivumiseen, rabdomyolyyysiin ja

munuaisten toimintahäiriöön tai aspiraatiopneumoniaan, kuten tapahtui potilaan 1 tapauksessa. Hän sai akuuttivaiheessa myös antitromboottista hoitoa. Rigiditeetti, vähäinen liikkuminen ja dehydraatio lisäävät trombiriskiä. Korkea kuume ja hypoksia voivat taas johtaa neuropsykologisiin komplikaatioihin ja pikkuaivo-muutoksiin.

Akuuttivaiheen jälkeen arvioidaan psykiatrisen hoidon tarve kokonaisvaltaisesti uudestaan yhdessä potilaan kanssa. Neuroleptien vaihtoehtoja ovat bentsodiatsepiini (loratsepaami ja klonatsepaami), litium tai karbamatsepiini ja sähköhoito. Tavanomaisempaa on kuitenkin päätyminen toisen lääkeaineryhmän neuroleptiin parin viikon neuroleptittoman vaiheen jälkeen (Pelonero ym. 1998). Periaatteessa voidaan myöhemmin palata jopa oireyhtymän aiheuttaneeseen lääkitykseen ilman, että NMS-oireet palaavat tai siten, että vain osa oireista palaa (Hasan ja Buckley 1998). Toisaalta potilas saattaa saada NMS:n mitä tahansa neuroleptia käyttäessään (Bottlender ym. 2002). Molempien esimerkkipotilaiden hoidossa päädyttiin hyvin tuloksen neuroleptilääkitykseen.

## Kirjallisuutta

- Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Current concepts of neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatr* 1987;22:1004–20.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. painos. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- Bottlender R, Jager M, Hofschuster E, Dobmeier P, Moller HJ. Neuroleptic malignant syndrome due to atypical neuroleptics three episodes in one patient. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:119–21.
- Buckley PF, Hasan S. Atypical neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 1998;155:1626.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 4:12–9.
- Delay J, Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. Kirjassa: Vinken D, Gruyn G, toim. Handbook of clinical neurology. New York: Elsevier 1968, s. 248–66.
- Gordon PH, Frucht SJ. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:960–2.
- Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113–6.
- Koponen H. Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä. YKT, 1999.
- Lappa A, Podesta M, Capelli O. Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Med* 2002;28:976–77.
- Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neurol Transm* 2002;109:1453–67.
- Peloneri AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998;49:1163–72.
- Somer H. Neuroleptioireyhtymä ja sen hoito. *Suom Lääkäril* 1993;48:1758–63.
- Somer H. Maligni neuroleptioireyhtymä. Kirjassa: Luomanmäki K, Eloinen E, Vuoristo M, toim. Meilahden akuuttihoito-opas, 9. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2002, s. 263–6.
- Turner MR, Gainsborough N. Neuroleptic malignant-like syndrome after abrupt withdrawal of baclofen. *J Psychopharmacol* 2001;15:61–3.
- Védie C, Poinso F, Hemmi F, Rivet B. Major symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000;15:334–7.

**OUTI POUTANEN, LT, apulaisopettaja, apulaisylilääkäri**

outi.poutanen@uta.fi

Tampereen yliopisto

33014 Tampereen yliopisto

ja

TAYS, akuuttipsykiatrian tulosalue

PL 2000, 33521 Tampere

**PÄIVI KIVINIEMI, LL, erikoislääkäri, vt. apulaisylilääkäri**

TAYS, akuuttipsykiatrian tulosalue

33380 Pitkänieniemi