

Een variant van het maligne neurolepticasyndroom door cocaïne

M.H. SMIDT, E.C.A. COLLUMBIEN

SAMENVATTING In dit artikel wordt een patiënt met schizofrenie besproken met een klinisch beeld van coma, hyperthermie en rigiditeit. Er werd in eerste instantie gedacht aan het maligne neurolepticasyndroom. Bij nader onderzoek bleek er ook sprake te zijn van recent cocaïnegebruik. Van cocaïne is bekend dat het dezelfde klinische verschijnselen kan veroorzaken als de verschijnselen die optreden bij het maligne neurolepticasyndroom, waarbij men spreekt van een variant. Na behandeling van deze patiënt op de intensive-care-afdeling met dantroleen en bromocriptine trad binnen vier dagen volledig herstel op.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)5, 399-404]

TREFWOORDEN cocaïne, maligne neurolepticasyndroom, variant

Het maligne neurolepticasyndroom (MNS) werd voor het eerst beschreven door Delay e.a. (1960) tijdens *clinical trials* met haloperidol in de jaren vijftig. Clinici in Japan en Frankrijk ontdekten dat het MNS al kan optreden kort na starten van therapeutische hoeveelheden van een antipsychoticum en dat individuele gevoeligheid een belangrijke factor is (Mann e.a. 1991).

Het MNS is een extreme vorm van een extrapiramideel syndroom dat kan ontstaan tijdens het gebruik van antipsychotica (Kaplan e.a. 2003). Hoofdkenmerken zijn: rigiditeit van de spieren (bij 97%), hyperthermie, ontregeling van het autonoom zenuwstelsel en een gedaald bewustzijn, variërend van somnolentie tot coma. Ook worden frequent tremoren, tandradfenomeen en myoklonieën gevonden. Autonome instabiliteit uit zich in tachycardie, verhoogde of labiele bloeddruk, tachypnoe, incontinentie en hevig transpireren. In ongeveer de helft van de gevallen komt spierafbraak voor met een verhoogd creatinefosfokinase (CPK) (Kaplan e.a. 2003). Schattingen over de kans om aan het MNS te overlijden, lopen uiteen van

10-30%, tot 50% in geval van nierfalen (Shalev e.a. 1989). De gevaarlijkste complicaties zijn hartfalen, hartinfarct, hartritmestoornissen, aspiratiepneumonie, longembolieën, myoglobulinurie met nierfalen en diffuse intravasale stolling. Potentiële patiëntgebonden risicofactoren voor het ontstaan van het MNS zijn psychomotore agitatie, uitputting, dehydratie en eerdere episodes van het MNS (Berardi e.a. 1998; Keck e.a. 1989; Rosebush & Stewart 1989). Aan medicatie gebonden risicofactoren zijn antipsychotica met een sterke intrinsieke activiteit, hoge doses en parenterale toediening. Uit een observatie van 160 met antipsychotica behandelde psychiatrische patiënten bleek dat de combinatie met cocaïnegebruik een hoger risico (5,1%) geeft op de ontwikkeling van het MNS (Akpaffiong & Ruiz 1991). De incidentie van het MNS door antipsychotica wordt geschat op 0,2-1,4%. Gingrich e.a. (1998) beschrijven een geval van letale katatonie, door cocaïne geïnduceerd. Bij letale katatonie ontwikkelen zich net als bij het MNS akinesie en rigiditeit.

Hieronder wordt een patiënt beschreven met

een voor het MNS verdacht klinisch beeld, die ook cocaïne had gebruikt. In de literatuur wordt een variant van het MNS beschreven die toegeschreven wordt aan cocaïnegebruik (Daras e.a. 1995; Kosten & Kleber 1988; Wetli e.a. 1996). In het huidige artikel worden beschreven: de pathofysiologie van het MNS en van deze variant en de therapeutische maatregelen.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 49-jarige man met paranoïde schizofrenie wordt ambulante begeleid door de geestelijke gezondheidszorg (ggz) en krijgt om de 14 dagen 50 mg flufenazinedecanoaat via intramusculaire injecties. De dag voor opname heeft hij nog een injectie gekregen. Daarnaast gebruikt hij lormetazepam (1 maal daags 2 mg), biperideen (3 maal daags 2 mg) en oxazepam (3 maal daags 25 mg). De man is bekend met misbruik van alcohol, cocaïne en cannabis. De avond voor opname werd hij voor zijn huis op de grond aangetroffen door zijn buurman, die op dat moment geen actie heeft ondernomen. Pas de volgende ochtend is patiënt met de ambulance naar de spoedeisende hulp vervoerd. Bij binnenkomst is patiënt comateus met een score op de Glasgow Coma Scale van 6, waarbij hij verdoofd rondkijkt, niet reageert op pijnprikkels en geen verbale reactie geeft. Er is geen uitwendig letsel. De bloeddruk is 150/130 mmHg en de lichaamstempe-

ratuur (oorthermometer) is 38,2 °C. Hij is niet nekstijf. De pupillen zijn isocoor en wijd (4 mm in diameter). De directe en indirecte lichtreflexen zijn intact. Er is een forse rigiditeit van armen en benen, met een flexiestand van de armen. De peesreflexen zijn verlaagd, terwijl de voetzoolreflex alleen aan de rechterzijde afwijkend is. Het bloedonderzoek bij opname is weergegeven in tabel 1.

Een kwalitatieve bepaling van een urinemonster is positief voor cocaïne en benzodiazepinen. Een urinekweek is positief voor *Escherichia coli* (meer dan 10⁵ per ml). In een tweetal bloedkweken was er geen groei van micro-organismen. Een CT-scan van de hersenen laat geen afwijkingen zien. Er wordt een lumbale punctie verricht, waarbij een meningitis wordt uitgesloten. Een EEG op de eerste dag van de opname toont geen epileptiforme activiteit. De diagnose 'variant van het MNS door cocaïne' wordt gesteld op basis van de klinische symptomen en het laboratoriumonderzoek. Het gaat hierbij om de combinatie van koorts, rigiditeit, een hoog serum-CPK en cocaïne in de urine.

De patiënt verblijft 4 dagen op de intensive-care-afdeling, waar meteen dantroleen intraveneus en bromocriptine via een neussonde gestart worden. De urineweginfectie wordt behandeld met een antibioticum. Het bewustzijn herstelt snel en een dag na opname voert de patiënt simpele opdrachten uit. Na 4 dagen reageert hij ade-

TABEL 1 Laboratoriumwaarden bij opname van een patiënt met een voor het maligne neurolepticasyndroom verdacht beeld

	Serumwaarden van patiënt	Referentiewaarden
Leukocyten	32,2 × 10 ⁹ /l*	0-11 × 10 ⁹ /l
Creatinine	213 µmol/l	55-95 µmol/l
Ureum	9,9 mmol/l	2,9-7,5 mmol/l
Gamma-GT	54 U/l	0-50 U/l
ALAT	102 U/l	0-45 U/l
ASAT	343 U/l	0-40 U/l
LDH	710 U/l	0-450 U/l
CPK	20.799 U/l	0-170 U/l
Alcohol	< 0,1‰	

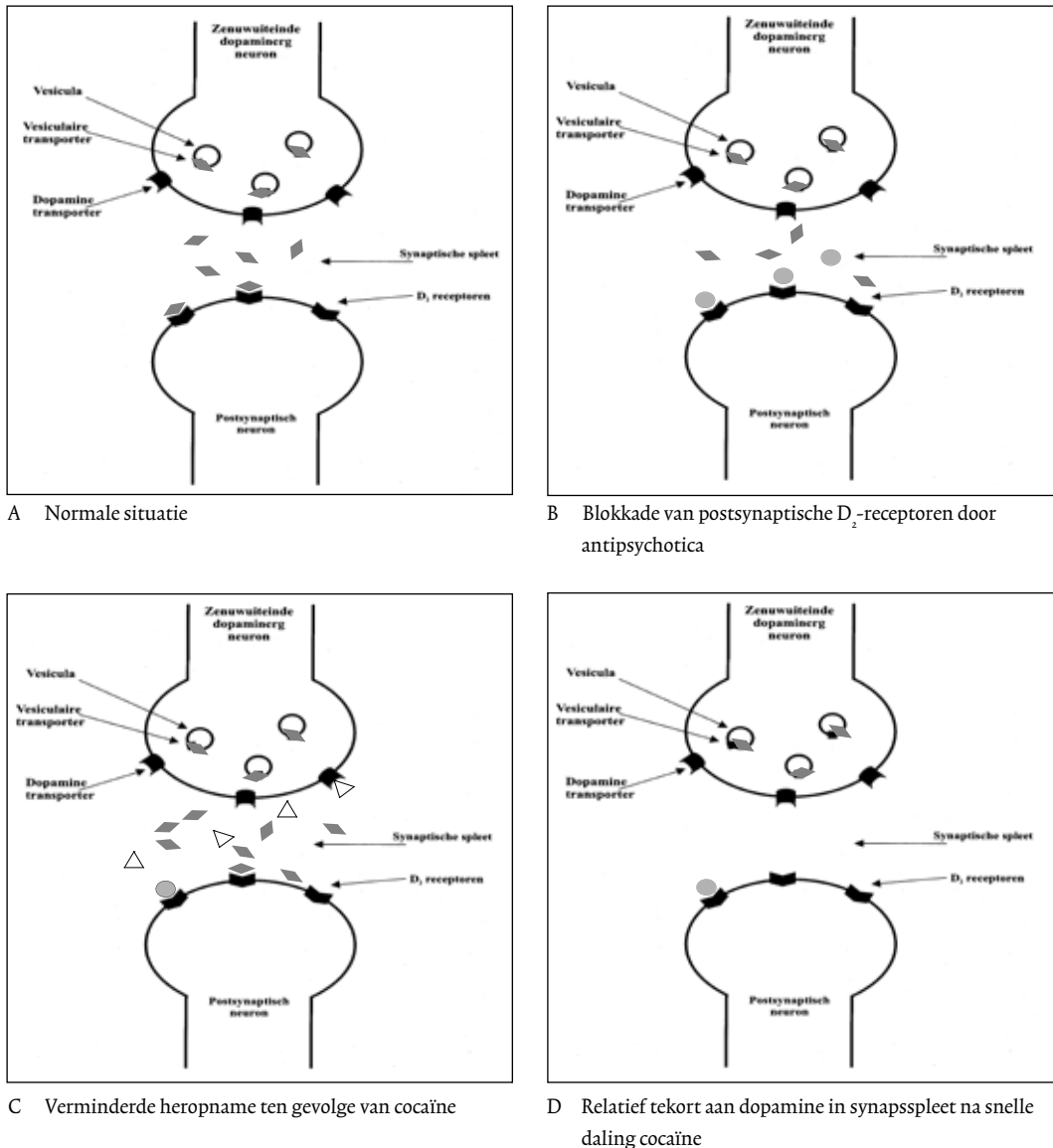
*91% neutrofiële granulocyten
ALAT = alanine-aminotransferase
ASAT = aspartaat-aminotransferase
CPK = creatinefosfokinase
Gamma-GT = gamma-glutamyltranspeptidase
LDH = lactaatdehydrogenase

quaat, de rigiditeit is dan verdwenen. Na observatie van 5 dagen op de PAAZ wordt de patiënt in goede conditie ontslagen naar huis. Het leukocytengehalte is dan $12,5 \times 10^9/l$ en het CPK is gedaald tot 1764 u/l. Patiënt kan zich niet herinneren dat hij voor de opname cocaïne had gebruikt. Na ontslag is de behandeling met flufenazinedecanoaat hervat door de ggz.

BESPREKING

Pathofysiologie van de hyperthermie bij het MNS en bij de cocaïnevariant Bij het MNS is er een ontregeling van het autonoom zenuwstelsel met hyperthermie die ontstaat door een stoornis in de dopamineafhankelijke centrale thermoregulatie in de hypothalamus en het mesolimbische

FIGUUR 1 Mechanisme van het maligne neurolepticasyndroom



- ◆ Dopamine
- Antipsychoticum
- △ Cocaïne

systeem (Caroff & Mann 1993). Afbeelding A in figuur 1 laat de normale situatie zien. Er bestaan vijf verschillende dopaminereceptoren, die zijn te verdelen in twee groepen met een tegengesteld effect op de lichaamstemperatuur. Via 'hypothermie' (D_2 -)receptoren in het thermoregulatiecentrum van de hypothalamus heeft dopamine een temperatuurverlagend effect. Een stoornis in de thermoregulatie kan ontstaan door een plotselinge daling van de intrasynaptische dopaminespiegel of door blokkade van de postsynaptische D_2 -receptoren door antipsychotica (zie afbeelding B). Hierdoor kan overtollige warmte niet adequaat worden afgegeven door het lichaam. Dit leidt tot hyperthermie, vooral in combinatie met de motore onrust en rigiditeit bij het MNS (Kosten & Kleber 1987). Extreme hyperthermie (> 40 °C) kan leiden tot irreversibele hersenschade. Antipsychotica kunnen ook spierschade en rabdomyolyse veroorzaken (Bhanushali & Tuite 2004).

Bij gebruik van cocaïne (en ook van amfetamines) is er een verminderde heropname van dopamine in het presynaptische neuron (zie afbeelding C). Daardoor kan gedurende uren tot dagen een verhoogde intrasynaptische dopamineconcentratie bestaan. Er ontstaat een relatief tekort aan dopamine in de synapsspleet nadat de cocaïne-spiegel (halfwaardetijd ongeveer 1 uur) snel daalt (zie afbeelding D). Door de plotselinge verminderde D_2 -receptorstimulatie ontstaat hyperthermie (Kosten & Kleber 1988). Daarnaast treedt er bij langdurig gebruik van cocaïne een down-regulatie op van deze D_2 -receptoren en juist een sensibilisatie van de 'hyperthermie' D_1 -receptoren, waardoor hyperthermie sneller kan optreden (Yamawaki e. a. 1983).

Pathofysiologie van de rabdomyolyse bij MNS en bij cocaïne Kosten & Kleber (1987) beschrijven zeven cocaïnegebruikers die acuut overleden terwijl ze een lage serumcocaïnespiegel hadden. Het klinisch beeld werd gekenmerkt door hyperthermie, delirium, agitatie met minimale rigiditeit en werd geduid als een variant van het MNS. Hyperthermie bij cocaïnegebruik gaat gepaard met

een hogere mortaliteit wanneer ook rabdomyolyse optreedt (Daras e.a. 1995). Er zijn verschillende mechanismen beschreven die deze rabdomyolyse kunnen verklaren. Een verklaring is dat door cocaïne een heropnameblokkade van norepinefrine optreedt met als gevolg een excessieve adrenerge stimulatie en vasospasmen. Ernstige vasospasmen leiden vervolgens tot ischemie in de spieren en de huid (Daras e.a. 1995). Een onderzoek bij ratten toonde aan dat cocaïne ook een direct toxisch effect heeft op het dwarsgestreept spierweefsel, met lekkage van CPK (Daras e.a. 1995).

Behandeling van het MNS en zijn variant Belangrijk is het herkennen van de verschijnselen. Controle van de vitale functies en behandeling van de hyperthermie hebben prioriteit (Kosten & Kleber 1988). Adequate hydratatie en reductie van psychomotore onrust zijn ook belangrijk. Bij extreme hyperthermie is snel koelen geïndiceerd. Een dopamineagonist kan het relatieve dopaminetekort (dat aan dit syndroom ten grondslag ligt) opheffen. Bromocriptine is effectief gebleken in het verlagen van de lichaamstemperatuur en de mortaliteit (Kosten & Kleber 1987). Bij agitatie zonder evidente temperatuurstijging kan gebruik van een benzodiazepine voldoende zijn. Bij de behandeling van het MNS wordt dantroleen vaak toegepast (Kosten & Kleber 1987). Dit werkt perifeer op de skeletspieren, het remt isometrische contracties en vermindert daardoor de warmteproductie. Bij de door cocaïne geïnduceerde variant speelt de perifere warmteproductie geen belangrijke rol. Behandeling van de variant MNS met elektroconvulsiotherapie hebben we in de literatuur niet terug kunnen vinden.

CONCLUSIE

De diagnose MNS is in de praktijk vaak moeilijk te stellen, omdat naast antipsychotica gebruik zoveel andere pathogene factoren en ontregelende mechanismen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van dit complexe en ernstige klinische beeld. Bij de hierboven beschreven patiënt kon een aantal

van de verschijnselen verklaard worden door de vastgestelde urineweginfectie (hyperthermie, leukocytose) en door de val met mogelijke spierkneuzingen (de hoge CPK). De uitgesproken rigiditeit die het klinische beeld typeerde, leidde naar de mogelijkheid van deze variant van het MNS ten gevolge van cocaïnegebruik. Gezien het veelvoorkomende drugsgebruik door psychiatrische patiënten, die deze middelen combineren met anti-psychotica, is het van belang om bedacht te zijn op het hier beschreven beeld ten gevolge van cocaïnegebruik, zeker omdat het niet noodzakelijkerwijs overdoseringen betreft. Bij psychotische patiënten, vooral met motorische onrust, koorts of dehydratie, is een screening op cocaïne en amfetamine aan te bevelen.

LITERATUUR

- Akpaffiong, M.J., & Ruiz, P. (1991). Neuroleptic malignant syndrome: a complication of neuroleptics and cocaine abuse. *The Psychiatric Quarterly*, 62, 299-309.
- Berardi, D., Amore, M., Keck, P.E., Jr., e.a. (1998). Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biological Psychiatry*, 44, 748-754.
- Bhanushali, M.J., & Tuite, P.J. (2004). The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic Clinics*, 22, 389-411.
- Caroff, S.N., & Mann, S.C. (1993). Neuroleptic malignant syndrome. *The Medical Clinics of North America*, 77, 185-202.
- Daras, M., Kakkouras, L., Tuchman, A.J., e.a. (1995). Rhabdomyolysis and hyperthermia after cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, 161-165.
- Delay, J., Pichot, P., Lemperiere, T., e.a. (1960). Un neuroleptique majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Annales Medico-Psychologiques*, 118, 145-152.
- Gingrich, J.A., Rudnick-Levin, F., Almeida, C., e.a. (1998). Cocaine and Catatonia. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 1629.
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J., & Sadock, V.A. (2003). *Synopsis of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Keck, P.E., Jr., Pope, H.G., Jr., Cohen, B.M., e.a. (1989). Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 46, 914-918.
- Kosten, T.R., & Kleber, H.D. (1987). Sudden death in cocaine abusers: relation to neuroleptic malignant syndrome. *Lancet*, 1, 1198-1199.
- Kosten, T.R., & Kleber, H.D. (1988). Rapid death during cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 14, 335-346.
- Mann, S.C., Caroff, S.N., & Lazarus, A. (1991). Pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*, 21, 175-180.
- Rosebush, P., & Stewart, T. (1989). A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 146, 717-725.
- Shalev, A., Hermesh, H., & Munitz, H. (1989). Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 18-25.
- Wetli, C.V., Mash, D., & Karch, S.B. (1996). Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 14, 425-428.
- Yamawaki, S., Lai, H., & Horita, A. (1983). Dopaminergic and serotonergic mechanisms of thermoregulation: mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 227, 383-388.

AUTEURS

M.H. SMIDT was als aios neurologie voor de stage psychiatrie werkzaam op de PAAZ van het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg. Hij is nu werkzaam als aios neurologie in het TweeSteden ziekenhuis en het Elisabeth ziekenhuis te Tilburg.

E.C.A. COLLUMBIEN is als psychiater en als partieel opleider werkzaam in het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg.

Correspondentieadres: E.C.A. Collumbien, TweeSteden ziekenhuis Tilburg, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg. Tel.: (013) 4655520. Fax: (013) 4655556.

E-mail: ecollumbien@tsz.nl; martijn.smidt@wanadoo.nl; m.smidt@elisabeth.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-8-2005.

SUMMARY

A cocaine-induced variant of the neuroleptic malignant syndrome. A case study – M.H. Smidt, E.C.A. Collumbien –

In this article we discuss the case of a patient with schizophrenia who presented with the clinical symptoms of coma, fever and rigidity. Initially it was suspected that the patient had a neuroleptic malignant syndrome. Closer inspection revealed that the patient had recently used cocaine. It is known that cocaine can cause a variant of the neuroleptic malignant syndrome. The patient was treated with dantrolene sodium and bromocriptine in the Intensive Care Unit and made a complete recovery within four days.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)5, 399-404]

KEY WORDS cocaine, neuroleptic malignant syndrome, variant