

恶性综合征一例并文献复习

甘琳李倩

(皖南医学院附属弋矶山医院 急诊内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨恶性综合征的临床特征, 以提高对本病的认识, 降低误诊率及病死率。方法: 回顾性分析 1 例恶性综合征患者的临床资料并检索、复习相关文献。结果: 该例患者发病前自行停用抗精神病药物, 临床表现为高热、意识障碍、肌强直、肌酶升高及自主神经功能紊乱, 排他性诊断后予以综合治疗有效, 患者病情曾一度好转但最终死于感染并发症。结论: 恶性综合征虽少见但病死率极高, 尽早诊断及早期对症支持治疗同时, 应注重防治感染等并发症。

【关键词】恶性综合征; 临床特征; 并发症

【中图分类号】R 749 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.01.030

恶性综合征 (neuroleptic malignant syndrome, NMS) 是临床少见疾病, 主要表现为高热、肌强直、肌酶升高、意识障碍及自主神经功能紊乱, 多发生在抗精神病药物加量过快或突然停药, 也可见于帕金森病患者突然停用抗震颤麻痹药物^[1]。自法国医生 Delay 于 1960 年报道第 1 例抗精神病药物所致的恶性综合征以来^[2], NMS 受到越来越多的关注, 临床上关于 NMS 的报道逐年增多, 但 NMS 的误诊率及病死率仍较高, 现将我院收治的 1 例 NMS 报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 50 岁。因情绪激动伴绝食 2 d, 神志不清 1 d 于 2014 年 2 月 15 日入院。2 d 前患者于情绪激动后拒绝进食、水并卧床不起, 1 d 前家属发现患者神志不清, 呼之不应, 伴小便失禁, 急送入我院。既往有精神分裂症病史 20 年, 口服氯氮平 (50 mg qn) 十余年, 数月前因病情反复加服利培酮 (2 mg qd)。有高血压病及糖尿病数年, 口服硝苯地平、二甲双胍, 血压、血糖控制不详。入院查体: T 37 °C, P 98 次/min, R 22 次/min, BP 158/80 mmHg。嗜睡, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 2 mm, 对光反射迟钝。双肺呼吸音粗, 未及明显干湿性啰音, 心率 98 次/min, 律齐, 各瓣膜区未及病理性杂音。腹平坦, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。颈强直, 四肢疼痛可回缩, 双上肢肌张力略增高, 双下肢肌张力不高, 四肢肌力无法评估。辅助检查: 入院时急诊头颅 CT、胸

部 CT 未见明显异常, 实验室检查: WBC $13.9 \times 10^9/L$, N 85.1%, BUN 7.39 mmol/L, Cr $39 \mu\text{mol/L}$, GLU 11.83 mmol/L。

诊治经过: 入院诊断为意识障碍原因待查, 入院 12 h 后患者开始出现高热 (39.4 °C) 伴心率增快 (120 次/min), 考虑中枢神经系统感染, 但患者家属拒绝行腰穿检查, 故加用美罗培南 (倍能) 经验性抗感染, 用药 3 d 患者高热不退、意识障碍未见改善, 行腰穿脑脊液检查: Pandy 试验弱阳性, WBC $80 \times 10^6/L$ (参考值 $0 \sim 8 \times 10^6/L$), GLU 8.58 mmol/L (参考值 2.5 ~ 4.5 mmol/L), Cl^- 143.9 mmol/L (参考值 120 ~ 132 mmol/L), 中枢神经系统感染不能排除, 使用美罗培南及更昔洛韦抗感染, 同时脱水降颅压及促醒、物理降温等处理, 但患者仍持续高热、心率快; 头颅 MRI 未见异常; 脑脊液及血培养阴性, 白细胞持续升高, 最高时 WBC $34.8 \times 10^9/L$, N 97.2%, 但降钙素原 (PCT) 一直处于正常范围; 出现窦性心动过速、高血压, 与容量及体温不平衡, 予以美托洛尔及艾司洛尔泵入, 心率难以控制; 3 月 1 日起血生化出现异常: ALT 139 U/L, AST 148 U/L, BUN 38.08 mmol/L, Cr $235 \mu\text{mol/L}$, CK 78 910 U/L, CKMB 7 004 U/L, LDH 1 800 U/L, 电解质紊乱 (血钠 176 mmol/L), 考虑横纹肌溶解伴急性肾功能不全, 予以床边持续性肾脏替代治疗 (CRRT), 上述指标无明显好转并出现进行性少尿、左下肢肿胀, 皮肤、肌肉注水感, 行床边 B 超排除双下肢深静脉血栓。经加强抗感染、控制心率、纠正电解质紊乱及 CRRT

收稿日期: 2014-06-24

作者简介: 甘琳 (1989-), 女, 2012 级硕士研究生, (电话) 15212287116, (电子信箱) 932847501@qq.com;

李倩, 女, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) lq620903@163.com, 通讯作者。

治疗,患者病情无明显好转,结合病史及各项检查,中枢神经系统感染无法解释病情,因患者长期服用抗精神病药物,且发病前情绪激动、绝食并自行停药,考虑患者为恶性综合征。3月2日起停用抗生素,予以多巴胺受体激动剂美多巴及金刚烷胺鼻饲,增加CRRT次数及纠正水、电解质紊乱等处理,患者意识障碍一度好转,肌张力减低,体温及心率降至正常水平,肾功能逐渐恢复,血象降至正常,但随后出现白细胞减少,3月10日WBC低至 $1.0 \times 10^9/L$,予以白介素、粒细胞刺激因子升白,3d后白细胞升至正常,此后血象迅速上升,自3月6日起患者再次出现发热(体温 $39^\circ C$)、心率增快,PCT进行性升高,3月7日血培养检出屎肠球菌,3月8日拔除深静脉置管,5d后导管尖端培养结果示鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌(多耐药),立即加用头孢哌酮舒巴坦(舒普深)抗感染、物理降温等,此后患者体温波动较大但基本在 $38^\circ C$ 左右、心率仍快;3月17日痰培养检出铜绿假单胞菌,床边纤支镜检查见支气管及各级支气管壁大量黏稠痰液粘附、难以吸出,床边胸片示两肺感染性病变;3月20日血培养再次检出屎肠球菌。虽予以加强抗感染、纠正电解质紊乱等治疗,但患者病情进展迅速,于入院第40d死亡。死亡诊断:恶性综合征、肺部感染、脓毒症、横纹肌溶解、急性肾功能不全、高血压病2级(极高危组)、2型糖尿病。

2 讨论

NMS是一种少见、严重的药物不良反应。引起NMS的药物以抗精神病药最为常见,其他还有锂盐、卡马西平、抗抑郁剂等。NMS多见于抗精神病药物更换、加量过快或突然停药,其具体发病机制不详。近年来,随着抗精神病药物的广泛应用,临床上关于NMS的报道逐渐增多,改变了人们对NMS的认识,即并非只有传统的抗精神病药物(如氟哌啶醇等)可导致NMS,所有抗精神病药物包括新型抗精神病药物(如利培酮等)均可诱发NMS^[3]。NMS的临床表现可轻可重,其诊断标准亦较多,有Lvenson标准(1985)、Adityanjee标准(1988)、DSM-IV标准等,如精神病学^[4]第五版提出的DSM-IV标准包括:①肌强直与体温升高同时出现。②有下列症状中两项,即意识障碍、肌酶增高、多汗、吞咽困难、震颤、尿失禁、缄默、心动过速、血压下降或不稳、血白细胞升高。

本例患者发病时意识障碍、高热、肌肉僵直、心动过速及CK、CK-MB等明显升高,符合NMS的诊

断,在排除恶性高热、致死性紧张症、中暑、中枢神经系统感染、破伤风疾病后诊断为NMS,而发病前患者情绪激动、绝食及自行停用抗精神病药物可能是发病诱因。NMS起病急、病情凶险,病死率可高达20%~30%^[5],早诊断、早治疗是提高治愈率的关键。对于所有服用抗精神病药物的患者,一旦出现意识障碍及高热应高度警惕NMS,而血清肌酶CK升高则有助于诊断^[6]。治疗原则包括及时停用抗精神病药物,以及物理降温、维持水电解质及内环境稳定、加强营养支持等综合治疗,酌情使用特殊药物(包括多巴胺受体激动剂、丹曲林及苯二氮卓类)。NMS患者常并发急性肾功能衰竭、DIC、低血容量休克及感染,本例亦不例外,该患者诊断明确后经上述综合治疗,病情曾一度好转,体温及心率逐渐下降、意识障碍程度好转、血清肌酶逐渐恢复正常、肾功能指标亦逐渐下降,但后期患者出现感染征象,如降钙素原、C反应蛋白及血象等感染性指标逐渐上升,多次血培养、痰培养结果阳性(甚至检出多耐药致病菌),纤支镜检查及胸片提示肺部感染,虽予以拔除深静脉置管并针对性抗感染,但起效甚微,患者病情迅速进展并最终死于感染并发症。

总结该例NMS患者的临床表现及诊治经过,我们体会,对于NMS无特效治疗,确诊NMS之后,如系更换或抗精神病药物加量所致,NMS则应立即停用相关抗精神病药物,予以对症支持治疗,同时不能忽视对NMS并发症的防治,尤其是感染并发症。NMS患者因长期卧床、高热大汗身体极度虚脱,极易合并感染,且患者一般状况差,抗感染治疗常常无效,故重在预防,如尽量减少有创操作,增加震动拍背排痰,加强营养支持治疗等。

【参考文献】

- [1] 樊瑞敏,何蕴,罗志刚,等. 10例帕金森病相关的恶性综合征临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(5): 65-66.
- [2] Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. A nonphenothiazine and non-reserpine major neuroleptic haloperidol in the treatment of psychosis[J]. Ann Med Psychol(Paris), 1960, 118(1): 145-152.
- [3] Chen H. Progress in prophylaxis and treatment for neuroleptic malignant syndrome[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2008, 20(5): 316-318.
- [4] 沈渔都. 精神病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 839.
- [5] Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, conscious disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder[J]. Chest, 2003, 124(4): 1598-1601.
- [6] Nisijima K, Shioda K. Temporal changes in serum creatine kinase concentration and degree of muscle rigidity in 24 patients with neuroleptic malignant syndrome[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 853-859.