



CHRONIC ANXIETY DISORDERS AFTER ACUTE NON-ALLERGIC REACTION TO PROCAINE PENICILLIN – CASE STUDY

PRZEWLEKŁE ZABURZENIA LĘKOWE PO PRZEBYCIU OSTREJ NIEALERGICZNEJ REAKCJI NA PENICYLINĘ – OPIS PRZYPADKU

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Irena Wojciechowska
Zakład Psychoterapii i Chorób
Psychosomatycznych UMW
10 Pasteura St.
50-367 Wrocław
tel. 660469825
e-mail: irena.ena.w@gmail.com

Submitted/Otrzymano: 28.05.2017
Accepted/Przyjęto do druku: 17.08.2017

Irena Wojciechowska^{1,2}, Katarzyna Jędryszczak²,
Tomasz Pawłowski¹

¹Division of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Clinic of Psychiatry,
Medical University, Wrocław, Poland

²Psychiatric Hospital, Bolesławiec, Poland

¹Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

²Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych, Bolesławiec, Polska

Abstract

Purpose: Discussion of a case of adverse effects, like chronic anxiety disorders, following the administration of procaine penicillin.

Case description: After procaine penicillin injection, the patient developed symptoms of the Hoigné syndrome, the most intense of which were dizziness and tinnitus, blurred vision and strong fear of death. Since the acute non-allergic reaction to penicillin occurred, panic disorder with severe somatic symptoms revealed and escalated. Those symptoms resembled the past Hoigné syndrome. Despite the treatment, the patient still reported ailments appearing with varying intensity.

Comment: Psychiatric consequences of a reaction to some medication should be considered. Suitable care to those patients is necessary.

Key words: anxiety disorders, panic attacks, acute non-allergic reaction to penicillin.

Streszczenie

Cel: Opisano przypadek pacjenta, u którego konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych po podaniu penicyliny prokainowej były przewlekłe zaburzenia lękowe.

Opis przypadku: Po podaniu penicyliny prokainowej u pacjenta wystąpiły objawy charakterystyczne dla zespołu Hoignégo. Nasilone były: szum i świsty w uszach, zaburzenia widzenia, zawroty głowy oraz lęk przed śmiercią. Od momentu wystąpienia ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę zaczęły narastać objawy zaburzeń lękowych z napadami lęku, którym towarzyszyły nasilone objawy somatyczne. Objawy te przypominały przebyty zespół Hoignégo. Pomimo leczenia pacjent nadal zgłasza pojawiające się z różnym natężeniem dolegliwości.

Komentarz: W różnicowaniu należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia psychiatrycznych następstw stosowania niektórych leków oraz objąć pacjentów odpowiednią opieką.

Słowa kluczowe: zaburzenia lękowe, napady lęku, ostra niealergiczna reakcja na penicylinę.

PURPOSE

Acute non-allergic reaction to procaine penicillin given intramuscularly, known as the Hoigné syndrome, is characterized by severe neurological and psychiatric symptoms [1]. The syndrome was first described in 1959 by Rolf Hoigné [2]. It is a rare but – in comparison to anaphylaxis to penicillin – far more frequent complication. The incidence of the Hoigné syndrome occurs in 1 to 3 cases per 1000 people [3].

The symptoms of the Hoigné syndrome arise within a few seconds after the injection of the drug. The characteristic indicators include severe fear of death, agitation and confusion. Typical reactions comprise perception disturbances, such as flashes or darkness sensations, double vision and tinnitus, buzzing, head swimming or hearing impairment. The above symptoms are accompanied by tachycardia and increased blood pressure, which distinguishes the Hoigné syndrome from the anaphylactic shock. Very rarely the Hoigné syndrome converts to a full-blown psychosis. It is believed that the symptoms usually disappear spontaneously without leaving deficits [4].

There are two possible pathogenetic concepts. Hoigné and Schoch proposed the mechanism, which relies on microembolization of brain and lung vessels by crystals of procaine penicillin [1]. The second mechanism is connected with the toxic effects of procaine to the central nervous system [5].

CASE DESCRIPTION

The patient is a 28-year old male. For 9 years, he has been in a common-law relationship. He has a few-month old child. He graduated from university, obtaining an MS degree in mechanics and engineering. His development in childhood and adolescence was proper. He did not have problems with passing all stages of education. He was brought up in a full family. He works in his parents' company. He has a good financial situation. Six months before he developed panic attacks, he experienced one stressful situation, when his child was born prematurely. The baby was born healthy in the 7th month of pregnancy but required intensive care.

In his family, there were no mental or neurological disorders. The patient did not suffer from chronic physical or mental illnesses; either, he has not been taking any medication. He denies using alcohol and psychoactive substances.

In 2011, the patient had the foreskin inflammation, which caused complications owing to phimosis. Therefore, the patient was hospitalized in the urology ward. The phimosis was removed surgically. Histopathological examination showed hyalinization of the stroma under non-cancer keratinised stratified squamous epithelium. In addition, the skin on the right thigh appeared bluish-

CEL

Ostrą niealergiczną reakcją na podaną domięśniowo penicylinę prokainową, określaną jako zespół Hoignégo, charakteryzuje występowanie ostrych objawów neurologicznych i psychiatrycznych [1]. Po raz pierwszy zespół objawów został opisany w 1959 r. przez Rolfa Hoignégo [2]. Zespół Hoignégo jest rzadkim, ale częstszym od wstrząsu anafilaktycznego powikłaniem po penicylinie. Występuje z częstością 1–3 : 1000 wstrzyknięć [3].

Objawy zespołu Hoignégo narastają w ciągu kilku sekund od iniekcji leku. Charakterystyczne są nasilony lęk przed śmiercią, pobudzenie ruchowe i splątanie. Typowo występują zaburzenia percepcji – wrażenie błysków, ciemności, podwójne widzenie oraz szum w uszach, brzęczenie, huczenie, upośledzenie słuchu. Powyższym objawom towarzyszy tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego, co odróżnia zespół Hoignégo od wstrząsu anafilaktycznego. Sporadycznie zdarza się, że zespół Hoignégo przechodzi w postać pełnoobjawowej psychozy. Uważa się, że objawy ustępują najczęściej samoistnie bez pozostawienia deficytów [4].

Wyróżnia się dwie przypuszczalne koncepcje patogenezy – Hoigné i Schoch zaproponowali mechanizm zatorowy, polegający na mikroembolizacji naczyń mózgu i płuc przez kryształki penicyliny prokainowej [1], drugi mechanizm opiera się na toksycznym działaniu prokainy na ośrodkowy układ nerwowy [5].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, 28 lat, żyje w związku partnerskim od 9 lat, ma kilkumiesięczne dziecko. Ukończył studia wyższe, uzyskując stopień inżyniera na kierunku mechanika i budowa maszyn. Prawidłowo rozwijał się w dzieciństwie i młodości. Bez problemów przechodził przez wszystkie etapy edukacji. Wychowywany był w pełnej rodzinie. Pracuje w firmie u rodziców. Ma dobrą sytuację materialną. Z sytuacji stresujących, których ostatnio doświadczył, podaje poród przedwczesny dziecka, który miał miejsce pół roku przed zachorowaniem. Dziecko urodziło się w 7. miesiącu ciąży zdrowe, ale wymagało intensywniejszej opieki.

Wywiad rodzinny pod kątem chorób psychicznych czy neurologicznych jest ujemny. Pacjent nie jest obciążony przewlekłymi chorobami somatycznymi czy psychicznymi. Nie przyjmuje przewlekle żadnych leków. Zaprzecza używaniu alkoholu i jakichkolwiek środków psychoaktywnych.

W 2011 r. u pacjenta wystąpił stan zapalny napletka powikłany stulejką. Z tego powodu pacjent był hospitalizowany na oddziale urologicznym. Dokonano chirurgicznego usunięcia stulejki. Badanie histopatologiczne wykazało zhyalinizowane podścielisko łącznotkankowe pod nienowotworowym rogowaciejącym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Ponadto na skórze uda po prawej stronie

red lesion with protrusion. The patient was diagnosed with scleroderma. He was admitted to the dermatology ward in order to start treatment with procaine penicillin, given intramuscularly, of a 2.4 ml dose. The treatment provided 20 injections. After 3 injections, the patient was discharged from the hospital with a recommendation to continue outpatient treatment.

After 16 injections, the symptoms characteristic for an acute non-allergic reaction to penicillin occurred, including strong fear of death, blurred vision, dizziness and tinnitus. The above symptoms were accompanied by a strong reaction of the autonomic nervous system, i.e. increased blood pressure, tachycardia and sweating. The patient received help in an emergency department. He was given 100 mg of hydrocortisone iv and 10 mg of metoclopramide iv. Basic laboratory tests were performed, but they showed no significant abnormalities. After two hours of hospitalization, the patient's general condition improved and all symptoms disappeared. The patient was discharged home with a diagnosis of consequences of drugs and biological substances poisoning.

In November, after several months of dermatological treatment, the patient turned to the psychiatrist for help. He suffered from recurrent panic attacks and anticipatory anxiety which accompanied him for the most part of the day. Since he had left emergency department, the anxiety symptoms, such as dizziness, blurred vision, tinnitus, tightness in the throat, feeling of lack of control, rapid breathing, shortness of breath and tachycardia, gradually increased. Initially, panic attacks occurred after a stressful situation; later, they became present also in situations posing no threat to him. Normal functioning of the patient was progressively limited because of his fear of another attack. He could not work efficiently and stopped driving a car. He could not sleep at night because of fear of attack and left the house only in the company of other people. Because of severe somatic complaints, the patient was diagnosed by a cardiologist, neurologist and laryngologist. The examinations did not reveal any abnormalities.

Diagnostic tests found elevated levels of the morning cortisol – up to 27.72 ug/dl (normal range is 6.2-19.4). In the afternoon, it was 11.21 ug/dl (normal range is 2.3-11.9).

Psychiatrist prescribed sertraline. The patient was treated with the initial dose of 50 mg. After 4 weeks, the dosage was increased to 100 mg. During the treatment, for several months, the patient was on sick leave. After a few months of treatment, partial improvement was seen. The patient felt better; he started to function independently and he returned to work. The anxiety symptoms were reduced. After a year of treatment, the patient stopped taking the drug. At present, he does not experience panic attacks, however, persistent tension, anxiety – which occurs periodically – and discomfort associated with excessive excitability of the autonomic nervous system remained.

pojawiała się sino-czerwona zmiana z obecnym stwardnieniem. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano u pacjenta twardzinę ograniczoną. Podjęto decyzję o hospitalizacji na oddziale dermatologicznym w celu rozpoczęcia leczenia penicyliną prokainową w dawce 2,4 mln j.m. domięśniowo. Leczenie przewidywało 20 iniekcji. Po 3 iniekcjach pacjent został wypisany ze szpitala z zaleceniem kontynuowania leczenia ambulatoryjnie.

Po 16. iniekcji wystąpiły objawy charakterystyczne dla ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę – silny lęk przed śmiercią, szum, świsty w uszach, zaburzenia widzenia i zawroty głowy. Powyższym objawom towarzyszyła silna reakcja układu wegetatywnego – wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, potliwość i duszność. Pacjent uzyskał pomoc na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR). Podano 100 mg hydrokortyzonu *i.v.* oraz 10 mg metoklopramidu *i.v.* Wykonano podstawowe badania laboratoryjne, które nie wykazały istotnych nieprawidłowości. Po dwóch godzinach hospitalizacji stan ogólny pacjenta poprawił się, ustąpiły podawane dolegliwości. Pacjenta wypisano do domu z rozpoznaniem następstw zatrucia lekami i substancjami biologicznymi.

W listopadzie, po kilku miesiącach od zakończenia leczenia dermatologicznego, pacjent zgłosił się do psychiatrii z powodu nawracających ataków paniki, lęku antycypacyjnego, który towarzyszył mu przez większą część dnia. Od opuszczenia SOR stopniowo zaczęły narastać objawy zaburzeń lękowych – zawroty głowy, zaburzenia widzenia, szum w uszach, ucisk w gardle, uczucie braku kontroli, przyspieszony oddech, duszność, tachykardia. Początkowo ataki paniki pojawiały się po wystąpieniu stresujących sytuacji. Później także w sytuacjach niezagrażających. Lęk przed napadem był na tyle silny, że stopniowo ograniczał pacjentowi normalne funkcjonowanie. Nie pracował wydajnie, przestał prowadzić samochód, nie spał w nocy w obawie przed napadem. Nie chciał upuszczać domu, na zewnątrz wychodził tylko w towarzystwie innych osób. Z powodu nasilonych dolegliwości somatycznych pacjent był diagnozowany kardiologicznie, neurologicznie i laryngologicznie. Badania nie wykazały żadnych nieprawidłowości.

W badaniach diagnostycznych stwierdzono zwiększone stężenie porannego kortyzolu do 27,72 µg/dl (norma 6,2–19,4). Wynik popołudniowy wynosił 11,21 µg/dl (norma 2,3–11,9).

Psychiatra zlecił leczenie sertralina, początkowo w dawce 50 mg. Po 4 tygodniach dawkę leku zwiększono do 100 mg. W trakcie leczenia pacjent korzystał z kilkumiesięcznego zwolnienia lekarskiego. Po kilku miesiącach leczenia stan pacjenta uległ częściowej, niepełnej poprawie. Pacjent poczuł się lepiej, zaczął samodzielnie funkcjonować. Wrócił do pracy. Zmniejszyły się dolegliwości lękowe. Po roku leczenia pacjent zaprzestał przyjmowania leku. Funkcjonuje prawidłowo, nie doświadcza ataków paniki. Zgłasza utrzymujące się napięcie, okresowo pojawiający się niepokój oraz dolegliwości związane z nadmierną pobudliwością układu wegetatywnego.

Before introduction of pharmacological treatment, psychological study was carried out. The patient's global intellectual level was within normal limits. He used words and notions with understanding, which are adequate to education, the environment and life experience. The ability of logical thinking and understanding were correct. Memory processes were without deficits. The attention was correct, however, slightly increased distraction of attention was sometimes observed. The patient did not show deficits in abstract thinking. No organic pathology in the neuropsychological study within the CNS was found.

The State Trait Anxiety Inventory (STAI) revealed a high level of anxiety as a state understood subjectively. Conscious feeling of fear and tension associated with activation of the autonomic nervous system and stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (10 sten) with low-intensity anxiety as trait (sten 1) was showed.

COMMENT

It may be suspected that in the above case, the anxiety disorder was determined after experience of the acute non-allergic reaction to penicillin, manifested by symptoms similar to panic disorder. This means that the patient acquired behavioural disposition to respond to objectively neutral and not hazardous situations with anxiety and panic.

Similar observations were made by Professor Araszkievicz. He described 47 patients who developed anxiety disorder following administration of procaine penicillin. 60% of patients were diagnosed with panic disorder [6]. 1/4 of the patients had non-specific mental problems before the onset of the Hoigné syndrome, while the first panic attack occurred after the Hoigné syndrome episode, which was preceded by about 6 to 10 injections of the drug. The authors suggested that panic attacks in patients with the history of the Hoigné syndrome were secondary psychiatric complications. They arise within the mechanism of kindling, which is induced by repeated exposure to procaine. Moreover, it is believed that chronic consequences of acute non-allergic reaction to procaine penicillin depend on the patient's personality profile and the lability of the autonomic nervous system [7]. Psychodynamic model of panic attacks evolution proposed by Shear is also worth mentioning [8, 9]. According to this concept, susceptibility to the Hoigné syndrome and subsequent panic attacks may also be linked with stressful situations experienced by patients in the past.

Contrary to popular belief about the lack of long-term consequences of the Hoigné syndrome, the presented case, supported by similar observations of other authors, implies the need to pay attention to the possibility of chronic complications of the Hoigné

Przed wprowadzeniem leczenia farmakologicznego przeprowadzono badanie psychologiczne. Globalna sprawność intelektualna mieściła się w granicach normy dla wieku. Badany posługiwał się ze zrozumieniem słownictwem i pojęciami adekwatnymi do wykształcenia, środowiska i doświadczenia życiowego. Umiejętność logicznego wnioskowania, rozumienia zależności przyczynowo-skutkowych były prawidłowe. Procesy pamięciowe bez uchwytnych deficytów. Koncentracja uwagi była prawidłowa, okresowo można było zaobserwować nieznacznie zwiększoną podatność na dystraktory. Badany nie przejawiał deficytów w myśleniu abstrakcyjnym. W badaniu neuropsychologicznym stwierdzono brak wskaźników mogących sugerować patologię organiczną w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

W badaniu Inwentarzem Stanu i Cechy Lęku (STAI) stwierdzono wysoki poziom natężenia lęku jako stanu, rozumianego subiektywnie. Świadomie odczuwane uczucie obawy i napięcia z towarzyszącą aktywacją autonomicznego układu nerwowego i pobudzeniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (10. sten), przy jednoczesnym niskim natężeniu lęku jako cechy (sten 1.).

KOMENTARZ

Można podejrzewać, że w wyżej przedstawionym przypadku doszło do uwarunkowania zaburzeń lękowych po przebyciu ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę, która objawia się symptomami podobnymi do lęku napadowego. Co oznacza, że pacjent nabył dyspozycję behawioralną do reagowania lękiem panicznym na obiektywnie neutralne i niezagrażające sytuacje.

Podobne spostrzeżenia zostały poczynione przez Araszkievicza na podstawie serii przypadków 47 pacjentów, u których rozwinęły się zaburzenia lękowe po podaniu penicyliny prokainowej, spośród których u 60% stwierdzono zespół lęku napadowego [6]. Autorzy zwrócili uwagę, że u 1/4 pacjentów istniały niespecyficzne problemy psychiczne jeszcze przed wystąpieniem zespołu Hoignégo. Natomiast pierwszy napad lęku panicznego pojawił się po przebyciu zespołu Hoignégo, który był poprzedzony średnio 6–10 iniekcjami leku. Autorzy sugerowali, że ataki paniki u pacjentów z zespołem Hoignégo w wywiadzie są wtórną komplikacją psychiatryczną powstającą w mechanizmie rozniecania, który jest indukowany powtarzającą się ekspozycją na prokainę. Ponadto uważa się, że powstanie przewlekłych następstw po wystąpieniu ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę prokainową jest zależne od profilu osobowości pacjenta i labilności jego układu wegetatywnego [7]. Na uwagę zasługuje również psychodynamiczny model ewolucji lęku napadowego zaproponowany przez Shear [8, 9]. Zgodnie z tą koncepcją podatność na zespół Hoignégo i ewentualnie późniejsze ataki paniki mogą być również związane z doświadczonymi przez pacjentów w przeszłości sytuacjami stresującymi.

syndrome. The probability of the late effects of acute non-allergic reaction to procaine penicillin is estimated at 5.9% [10]. Therefore, it is necessary to observe and assure psychiatric treatment to patients undergoing such treatment.

Wbrew powszechnym przekonaniom o braku odległych następstw zespołu Hoigného, przedstawiony przypadek poparty podobnymi spostrzeżeniami innych autorów implikuje konieczność zwracania uwagi na możliwość wystąpienia przewlekłych komplikacji przedstawionego zespołu. W związku z tym, że prawdopodobieństwo ujawnienia się późnych następstw ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę prokainową szacuje się na 5,9%, konieczna jest obserwacja i ewentualnie opieka psychiatryczna pacjentów poddanych takiemu leczeniu [10].

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Hoigné R, Schoch K. Anaphylaktischer Schock und akute nichtallergische Reaktionen nach Procain-Penicillin. *Schweiz Med Wochenschr* 1959; 89: 1350-1356.
2. Hoigné R. Akute Nebenreaktion auf Penicillin-präparate. *Acta Med Scand* 1962; 171: 201.
3. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Tom II.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003, p. 304.
4. Araszkiwicz A. Obraz psychopatologiczny ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę prokainową (onrnpp). *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1992; 1: 58-63.
5. Batchelor RC, Horne GO, Regerson HL. An unusual reaction to procaine penicillin in aqueous suspension. *Lancet* 1957; 4: 195-198.
6. Araszkiwicz A, Rybakowski JK. Hoigne's syndrome, kindling, and panic disorder. *Depr Anx* 1996; 4: 139-143.
7. Araszkiwicz A. Następstwa psychiatryczne ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę prokainową. *Rozprawa na stopień naukowy doktora habilitowanego nauk medycznych.* Łódź: WAM; 1992.
8. Shear MK, Cooper AM, Klerman GL, Busch FN, Shapiro T. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatr* 1993; 150: 859-866.
9. Krysta K, Paliga A, Leszczyńska J, Oberda I. Przewlekłe zaburzenia lękowe po przebyciu ostrej niealergiczej reakcji na penicylinę. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2011; 20: 217-219.
10. Ilchukwu ST. Acute psychiatric reactions and stress response syndromes following intramuscular aqueous procaine penicillin. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 554-559.