

Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu

Neuroleptic malignant syndrome: a case report

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2008;8(3):133-135

Filiz KOÇ,¹ Zeynep KEKEÇ²

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
¹Nöroloji Anabilim Dalı,
²Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS), hayatı tehdit eden genellikle nöroleptik ve antipsikotik ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik bir hastalıktır. Semptomlar yüksek ateş, terleme, labil hipertansiyon, bilinç bozukluğu, kaslarda rijidite ve otonomik disfonksiyonu içerir. Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta bilinç bozukluğu, konuşma güçlüğü, ateş ve terleme yakınması ile acil servise başvurdu. Psikoz nedeniyle hastanede yattığı dönemde haloperidol ve klorpromazin kullanım öyküsü olan hasta, halen 50 mg/gün klorpromazin ve 100 mg/gün ketiapin almaktaydı. Nörolojik muayenede bilinç bozukluğu ve kas rijiditesi vardı. Laboratuvar incelemelerinde kreatin fosfokinaz 14,428 U/L, miyoglobin 2860 ng/mL, lökosit 20,500 idi. Karaciğer enzimleri yüksekti ve böbrek fonksiyon testleri bozulmuştu. Hasta NMS olarak kabul edildi. Bu olgu sunumu ile NMS'ye yaklaşımı ve tedaviyi literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Akut böbrek yetmezliği; nöroleptik; nöroleptik malign sendrom; rabdomiyoliz.

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is neurological disorder mostly caused by an adverse reaction to neuroleptic or antipsychotic drugs. Symptoms include high fever, diaphoresis, unstable blood pressure, unconsciousness, diaphoresis muscular rigidity, and autonomic dysfunction. A 27-year-old male admitted to emergency department with altered mental status, speech disturbance, hyperthermia and diaphoresis. He had used haloperidole and clorpromazine during his hospital admission because of psychosis, and he had been prescribed oral clorpromazine 50 mg and ketiapine 100 mg daily. On the neurological examination, he had altered mental status and he was extremely rigid. The laboratory analysis revealed the creatinine phosphokinase levels as 14.428 U/L, myoglobin 2860 ng/mL, leukocyte 20.500. Liver enzymes were high and he had renal failure. He was diagnosed as neuroleptic malignant syndrome. By presenting this case, we aimed to discuss the approaches to NMS and treatment modalities of NMS by the light of the literature.

Key words: Acute renal failure; neuroleptic; neuroleptic malignant syndrome; rhabdomyolysis.

İletişim (Correspondence)

Dr. Filiz KOÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
01330 Balcalı, Adana, Turkey.
Tel: +90 - 322 - 338 60 60
e-posta (e-mail): koc.filiz@gmail.com

Giriş

İlk kez Ayd tarafından 1956'da farkına varılan, ancak Delay ve Deniker tarafından 1960 yılında tanımlanan nöroleptik malign sendrom (NMS), nöroleptik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ateş, kas rijiditesi, otonomik fonksiyonlarda bozulma (taşikardi, kan basıncıda düzensizlikler, terleme gibi), bilinç değişiklikleri ve yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ve lökositoz ile kendini gösteren mortalitesi yüksek, acil tıbbi bir durumdur.^[1-3]

NMS'nin patofizyolojisinde santral dopaminerjik sistem, kas membran disfonksiyonu ve sempatik sinir sistemi rol oynar. Dopaminerjik D2 reseptör blokajı en çok kabul edilen mekanizma olup, bu olay rijidite ve tremora neden olmaktadır. Hipotalamik D2 reseptör blokajı ısı merkezinde bozukluğa yol açarak beden ısısında artışa yol açmaktadır. Ayrıca antipsikotikler, periferde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında artışa ve kalsiyum artışı hipertermi, kas rijiditesini ve kaslardaki yıkımı artırarak santral mekanizmaya katkıda bulunmaktadır.^[4]

Bu yazıda, acil polikliniğe ateş, bilinç bozukluğu yakınmalarıyla başvuran ve NMS tanısı alan bir erkek hasta irdelendi.

Olgu Sunumu

Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş, terleme, bilinç ve konuşma bozukluğu yakınması ile acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünde, yaklaşık bir ay önce aşırı sinirlilik, başgırmalar ve kendi kendine konuşma yakınmaları başlaması nedeniyle olgunun psikoza olarak tanı alıp ve hastaneye yatırıldığı öğrenildi. Hastada ekstasyonları yatıştırmak amacıyla bir çok kez haloperidol ve klorpromazin içeren intramusküler enjeksiyonlar yapıldığı ve 12 gün hastanede kaldıktan sonra ketiapin 100 mg/gün ve klorpromazin 25 mg/gün reçete edilerek taburcu edildiği saptandı. Hastada taburcu olduktan 5 gün sonra uykusuzluk, iştahsızlık, ellerde titreme, terleme, ateş ve son günlerde bu yakınmalara eklenen bilinç bozukluğu şikayetinin geliştiği saptandı.

Fizik muayenede, ateş: 38.7 °C, nabız: 110/dk, T.A: 100/60 mmHg idi. Nörolojik muayenede bilinç letarjik olup üst ekstremitelerde belirgin olmak üzere dört ekstremitede yaygın rijidite mevcuttu. Değerlendirilebildiği kadarıyla diğer nörolojik sistem muayenesi normaldi.

Laboratuvar bulguları, lökosit: 20,500/mm³, CPK: 14,428 U/L (0-170 U/L), CK-MB: 90 U/L (0-24 U/L), miyogloblin: 2860 ng/mL (0-70 ng/mL), SGOT: 211 U/L (0-35 U/L),

SGPT: 422 U/L (0-35 U/L), BUN: 106 mg/dL (4-20 mg/dL), kreatin: 3,6 mg/dL (0,4-1,2 mg/dL), serumda serbest hemoglobin: +++, idrarda serbest hemoglobin: +++++ idi. İdrar sedimentinde bol lökosit, amorf eritrositler, granüler silendirler görüldü. EKG: Normal, ekokardiyografi: normal, batin ultrasonografisi: normal idi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde difüz serebral ödem saptandı.

Hasta acil servise kabul edildikten sonra damar yolu açıldı ve damar yolu açılırken tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme için kan örnekleri alındı. Hasta monitorize edildi. Foley sonda takıldı ve bu işlem sırasında idrar örneği alındı. Hastaya soğuk uygulama yapıldı. İdrar çıkışı takip edildi. Hasta nöroloji kliniği ile konsülte edildi. Olgunun öykü, nörolojik muayene ve yapılan tetkikleri ışığında NMS olabileceği düşünüldü.

Hastanın almakta olduğu antipsikotik ilaçlarının kesilmesi planlandı. Miyogloblinüri saptanan olguya hidrasyon yapıldı, dopamin agonisti bromokriptin başlanması planlanarak hasta yoğun bakıma yatırıldı.

Tartışma

NMS, genellikle antipsikotik ilaç kullanımına özellikle de nöroleptikler olarak adlandırılan eski jenerasyon antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar.^[1-3] Başlangıçta atipik antipsikotiklerin NMS açısından daha az risk taşıdığı düşünülürken son yıllarda bu ilaçların yaygın olarak kullanımıyla birlikte, atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS olgu sayısı da artmaktadır.^[5,6] Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ne (SSRI) bağlı NMS olgular da bildirilmiştir.^[7] Bu sendrom, tedavinin herhangi bir döneminde ortaya çıkmakla birlikte genellikle birinci hafta içinde görülür. Fakat antipsikotik kullanımını yıllardır sürdürmekte iken NMS gelişmiş olgular da bildirilmiştir.^[8,9] Bizim olgumuzda anamnezde antipsikotik kullanım öyküsü mevcut olup yakınmalar antipsikotik ilaç kullanımını takip eden 17. günde ortaya çıkmıştır.

Klinik bulgular, otonomik sinir sistemi (ateş), ekstrapiramidal sistem (rijidite) ve kognitif değişiklikleri içeren klasik bir triaddan oluşur. Ayrıca taşikardi, takipne, aşırı terleme ve kan basıncı değişiklikleri görülebilir. Nöbet, piramidal iritasyon ve oküler bulgular yanı sıra persistan amnezi görülebilir.^[10]

Laboratuvar incelemelerinde, CPK ve lökositoz yüksekliği saptanır. Rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. BOS normaldir.

Hastalar acil servise bilinç bozukluğu ve/veya yüksek ateş yakınmaları ile başvurdukları için ayırıcı tanıda, meningoensefalit, inme, kafa travması, intrakranyal tümör gibi primer santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis, tiroid fırtınası, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, endokrinopatiler (tiroid fırtınası, feokromasitoma gibi), otoimmün hastalıklar ve sepsis gibi sistemik hastalıklar ve malign hipertermi, intoksikasyonlar düşünülmelidir. Yukarıda sıralanan hastalıkların hiçbirinde karaciğer fonksiyon testleri, serum CPK değerleri NMS'daki kadar yüksek değildir, ayrıca malign hipertermi (MH) hariç tam idrar analizinde serbest hemoglobin saptanmaz. MH, değişik anestezi ilaç ve kas gevşeticilere bağlı olarak ortaya çıkan ender bir genetik hastalıktır.^[11] Cerrahi girişim sırasında beden ısısında artış, taşikardi ve siyanoz görülür. NMS'de hipertermi, MH'ya göre genellikle hafiftir ve rijidite miktarı ile orantılıdır. CPK seviyeleri yüksektir. Bazı hastalarda rabdomiyoliz, miyoglobiniüri görülür buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişir.

Bizim olgumuz öykü, nörolojik ve fizik muayene ve laboratuvar verileri ışığında NMS olarak kabul edilmiştir. NMS'nin DSM IV'de (*the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) belirtilen kriterleri karşılamıştır.^[12] Bu kriterlere göre ana bulgular antipsikotik kullanımına bağlı kas rijiditesi ve ateştir. Bu bulgulara bilinç bozukluğu, taşikardi, hipertansiyon, terleme, inkontinans gibi otonomik disregülasyon, lökositoz ve CPK yüksekliği veya rabdomiyoliz gibi kas yıkımını gösteren bulgulardan iki veya daha fazlasının eşlik etmesi gerekmektedir. Bizim olgumuz ateş, bilinç bozukluğu, terleme ile acile başvurmuş olup nörolojik muayenede rijidite, laboratuvar analizinde ise CPK ve beyaz küre yüksekliği ayrıca rabdomiyoliz ve rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği bulguları saptanmıştır.

NMS'de tanı mortaliteyi azaltmak açısından çok önemlidir. Tedavinin ilk aşamasında hasta monitorize edilmeli, kan örnekleri alınarak hidrate edilmelidir. Soğutucu battaniyelerle, antipiretiklerle ateş düşürülmelidir. Ventilatör desteği sağlanmalı, rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği varsa diyaliz yapılmalıdır. Antipsikotikler kesilmesidir. Kas ri-

ditisini azaltmak amacıyla dopamin agonisti olan bromokriptin (7,5-45 mg/gün) ve dantrolen (200-400 mg/gün) tek başına ya da bromokriptinle kombine olarak verilmelidir. Amantadinin de NMS tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir.^[13] Kas rijiditesini azaltmak amacıyla düşük doz diazepam da kullanılmaktadır.^[14] Biz olgumuzun hidrasyonunu sağlayarak, soğuk uygulama, antipiretik ve bromokriptin tedavisi uyguladık.

Sonuç olarak, öldürücü olabilen NMS'de erken tanı ve acil tedavi önemlidir. Bu olgu nedeniyle hem NMS'ye dikkat çekilmiş hem de antipsikotik kullanan hastanın kendisi ve ailesinin ilaçların olası yan etkileri açısından bilgilendirilmesi gerektiğine vurgu yapılmak istenmiştir.

Kaynaklar

1. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006;40:139-42.
2. Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:151-8.
3. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-20.
4. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999;156:169-80.
5. Kunz M, Gomes FA, Tramontina JF, Kapczinski F. Late-onset neuroleptic malignant syndrome in a patient using olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:303-4.
6. Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006;26:1180-2.
7. Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:47-51.
8. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
9. Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behav Neurol* 2005;16:9-13.
10. Mendhekar DN, Duggal HS. Persistent amnesia as a sequel of olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:552-3.
11. Ordning H, Ranklev E, Fletcher R. Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. *Br J Anaesth* 1984;56:1183-90.
12. Grebb JA. Medication-induced movement disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1909-15.
13. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991;159:709-12.
14. Miyaoka H, Shishikura K, Otsubo T, Muramatsu D, Kamijima K. Diazepam-responsive neuroleptic malignant syndrome: a diagnostic subtype? *Am J Psychiatry* 1997;154:882.