

Ölümlü Sonuçlanan Postpartum Nöroleptik Malign Sendrom Olgusu

Mortal postpartum neuroleptic malignant syndrome

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):139-141

Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Murat ORAK, Cahfer GÜLOĞLU, Halil DOĞAN, Emin UYSAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen ciddi bir yan etkidir. Etyopatogenezinde hipotalamus ve bazal ganglionlarda akut dopaminerjik blokaj olduğu ileri sürülmektedir. Sıklıkla klasik antipsikotik ilaçlara bağlı olarak %0.02-2.44 gibi değişken oranlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Hastalarda musküler rijidite ve yüksek ateş (42°C'ye varabilen) ön plandadır. Disfaji, tremor, idrar ve gaita inkontinansı, konfüzyondan komaya kadar uzanan bilinç değişiklikleri, mutizm, taşikardi, oynak kan basıncı, lökositoz ve kas yıkımının bir göstergesi olarak artmış kreatinin fosfokinaz düzeyleri klinik tablonun diğer unsurlarıdır. Bu yazıda postpartum dönemde nöroleptik malign sendrom gelişen ve ölümlü sonuçlanan bir olguyu, literatür ışığı altında irdelemeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Antipsikotik ilaçlar/yan etkileri; bilinç bozukluğu/ilaç tedavisi; kas gevşetici, merkezi/terapötik kullanım; nöroleptik malign sendrom/etioloji/tedavi.

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome is a serious side effect caused by antipsychotic medications. Neuroleptic malignant syndrome is believed to be triggered by neuroleptic blockade of dopaminergic receptors located in the hypothalamus and basal ganglia. The incidence of neuroleptic malignant syndrome with conventional antipsychotic agents has been reported to vary from 0.02-2.44%. Manifestations of this syndrome include severe muscle rigidity and high temperature with any of the following symptoms: dysphagia, tremor, incontinence, changes in the level of consciousness, ranging from confusion to coma, mutism, tachycardia, elevated or labile blood pressure, leukocytosis and laboratory evidence of muscle injury characterized by elevated creatinine-phosphokinase (CPK). In this study, we present a case of postpartum neuroleptic malignant syndrome which ended in the death of the patient, and review the literature.

Key words: Antipsychotic agents/adverse effects; mental disorders/drug therapy; muscle relaxants, central/therapeutic use; neuroleptic malignant syndrome/etiology/therapy.

İletişim (Correspondence)

Dr. Cahfer GÜLOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır, Turkey
Tel: +90 - 412 - 248 80 01 / 4114
Faks (Fax): +90 - 412 - 248 84 40
e-posta (e-mail): cahgul@hotmail.com

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen ciddi bir yan etkidir.^[1] NMS'nin etyopatogenezinde hipotalamus ve bazal gangliyonlarda akut dopaminerjik blokaaj olduğu ileri sürülmektedir. Amokzapin ve metaklorpropamide bağlı NMS olguları bildirilmişse de bu sendrom temel olarak antipsikotiklere karşı idiosenkratik bir tepki olarak kabul edilmektedir.^[2] Sıklıkla klasik antipsikotik ilaçlara bağlı olarak %0.02-2.44 gibi değişken oranlarda görüldüğü bildirilmiştir.^[3] Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS oranı tam olarak bilinmemektedir.^[4] Hastalarda musküler rijidite ve yüksek ateş (42°C'ye varabilen) ön plandadır. Disfaji, tremor, idrar ve gaita inkontinansı, konfüzyondan komaya kadar uzanan bilinç değişiklikleri, mutizm, taşikardi, değişken kan basıncı, lökositoz ve kas yıkımının bir göstergesi olarak artmış kreatinin fosfataz düzeyleri klinik tablonun diğer unsurlarıdır.^[5]

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında kadın hasta 6 gün önce sezaryen ile canlı sağlıklı bir erkek çocuğu dünyaya getirdiği; hastanın doğum eyleminden iki gün sonra baş ağrısı, anlamsız konuşmaları ve bilinçsiz davranışlarının başlaması üzerine psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilip postpartum psikoz tanısı konulduğu ifade edildi. Haloperidol ampul 10 mg 2x1 ve Zuklopentiksol ampul 200 mg 1x1 kas içine uygulanmış. Tedavisinin üçüncü günü şiddetli uyku durumu, 40°C'ye varan ateş, kol, bacak, çene, el ve ayaklarında sertleşme ve kasılma olması üzerine hasta acil kliniğimize getirildi.

Özgeçmişinde son üç gebeliğinden sonra 3-4 gün süren anlamsız konuşmalar, bilinç değişiklikleri, garip el ve kol hareketleriyle giden bir klinik tablo geliştiği ve bu yakınmaların doktorlar tarafından postpartum psikoz olarak değerlendirilip adını bilmediği ilaçlarla tedavi edildiği öyküsü vardı.

Hastanın fizik muayenesinde; genel durumu kötü, bilinci kapalı, kan basıncı 150/90 mmHg, nabız 120/dak, solunum sayısı 30/dak, ateş 40°C idi. Pupiller orta hatta, izokorik, ışık ve kornea refleksleri iki taraflı pozitif idi. Tüm ekstremitelerinde ve çenede yaygın rijiditesi vardı. İnterkostal çekilmeleri ve her iki akciğerde dinlemekle ronkusalı vardı. Batın solunuma katılıyordu. Suprapubik bölgede sütüre sezaryen kesi izi vardı. Babinski refleksi her iki tarafta lakayt ve Glaskow Koma Skoru 5 idi.

Laboratuvar değerlerinde; Glukoz: 129 mg/dl, LDH: 440 U/L, CK: 349 U/L, WBC: 13.000 K/UL, Hct: %33, Hgb: 10 g/dl, MCV: 66 fL, MCH: 20.9 pg/cell, Sedimantasyon: 46

mm/h olarak ölçüldü. Kan gazında: PCO₂: 21mmHg, PO₂: 66 mmHg, sO₂: 94 mmHg, PH: 7.54 idi. Lumbal ponksiyon; doğal, bilgisayarlı beyin tomografisi doğal idi. Hastada bir enfeksiyon odağı tespit edilmemesine rağmen profilaktik amaçlı seftriakson 1 g ampul 2x1 ven içine uygulandı.

Hastanın solunum sıkıntısının artması üzerine Midazolam 5 mg ampul ven içine uygulanarak sedatize edilip endotrakeal entübasyon yapıldı. Supraklavikular yaklaşımla santral venöz katater takıldı. Santral venöz basınç 0 cm H₂O olarak ölçüldü. Santral venöz basınç kontrolünde 1500 ml %5 Dekstroz sudaki solüsyonu ve 6500 ml izotonik sodyum klorür olmak üzere toplam 8000 ml sıvı tedavisi verildi. Hastanın toplam çıkardığı idrar miktarı 6700 ml idi ve sıvı tedavisiyle Santral venöz basınç değeri 7 cm H₂O oldu. Soğuk uygulama, Metamizol sodyum ampul 1 g 3x1 ven içine, Bromokriptin mesilat 2.5 mg tablet 3x1 nazogastrik sondadan, Seftriakson 1 g ampul 2x1 ven içine, Nizatidin ampul 3x1 ven içine verildi. Birincisi kliniğimize başvurusunun 15. saatinde olmak üzere toplam yedi kez jeneralize tonik klonik nöbet gelişti. Nöbetler esnasında Diazepam 10 mg ampul ven içine verildi. İlk nöbetten 30 dk sonra ikinci ve ondan 25 dk sonra da üçüncü nöbeti geçirmesi üzerine diazepam ek olarak 15 mg/kg/gün dozunda fenitoin sodyum infüzyonu başlandı. Sürekli fenitoin sodyum infüzyonuna rağmen başvurusunun 18., 20., 23. ve 25. saatlerinde dört jeneralize tonik klonik nöbet daha geçirdi. Her bir nöbet yaklaşık 20-30 sn sürüyordu ve ven içi diazepam tedavisiyle sonlanıyordu. Status epileptikus kliniği yoktu. Hastanın ateşi 38°C'nin altında tutulmaya çalışıldı.

Takipler sırasında kliniğimize gelişinin 26. saatinde kardiyopulmoner arrest gelişti. 15 dakika süren kardiyopulmoner resüsitasyon sonucu kardiyak atımları dönen hastanın spontan solunumunun dönmemesi üzerine hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Hastada 30. saatte tekrar arrest gelişti ve 45 dakika süren kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınamayan hasta kaybedildi.

Tartışma

Nöroleptik malign sendrom daha sık genç ya da orta yaş grubu erişkinlerde ve genellikle antipsikotik ilaç kullanımını izleyen ilk 10 gün içinde ortaya çıkmakla birlikte, tedavinin herhangi bir aşamasında da ortaya çıkabilmektedir.^[6,7] John ve ark.^[2] ilk iki haftada ortaya çıkma oranının %80 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim olgumuz da 34 yaşındaydı. Antipsikotik tedavinin üçüncü gününde NMS tablosu gelişmişti.

Antipsikotiklerle birlikte lityum kullanımı, dehidratasyon, beslenme bozuklukları, yüksek doz ve uzun süre antipsiko-

tiklerin kullanımı, organik bilinç bozukluğu, daha önce NMS geçirme öyküsü, hastaların öykülerinde elektrokonvülviz tedavi (EKT) uygulamasının varlığı NMS için tarif edilen risk faktörleridir.^[8-10] Keck ve ark.^[11] tarafından yapılan çalışmalar; nöroleptik dozu, doz artış oranı ve nöroleptiklerin kas içi enjeksiyon sayısının NMS için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Olgumuzda yakın tarihte sezaryen ameliyatı geçirme, son 3 gündür ağızdan beslenmesinin olmaması, santral venöz basıncın 0 cm H₂O olarak ölçülmesi dehidratasyonun varlığını gösteren bulgulardır ve riski artıran bir faktör olarak görünmektedir. Ayrıca her iki nöroleptik ilacın da kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanmış olması da bir diğer risk faktörüdür.

Herken ve ark.^[11] duyulanım bozukluğu olan 4 hastada NMS bildirmişlerdir. Literatürde depo nöroleptiklerle tedavi olan ve postpartum ilk birkaç haftada NMS gelişen 4 hasta vardır. NMS için postpartum dönemin risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır.^[12,13] Bizim olgumuzun postpartum dönemde gelişmesi ve ölümle sonuçlanması dikkat çekicidir. Olgumuzun daha önceki üç gebeliğinde ve son gebeliğinde duyulanım bozukluğunun olması literatürle uyumludur.

Nöroleptik malign sendrom tedavisinde ilk adım antipsikotiklerin kesilmesidir.^[14] Soğutucu battaniyelerle, antipiretiklerle ateş düşürülmeli, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini kapsayan destekleyici tedavi yapılmalıdır.^[7] İlaç tedavisi olarak kas rijiditesini azaltmak amacıyla dopamin agonisti olan Bromokriptinin (7.5-45 mg/gün) etkili olduğu bildirilmiştir.^[15] Tedavide Dantrolen (200-400 mg/gün) tek başına ya da Bromokriptinle kombine olarak kullanılmaktadır. Dantrolen hastanemizde bulunmadığı için vakamızda kullanamadık. Amantadinin de NMS tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir.^[2] Olgumuzda periferik soğuk uygulama ve metamazol sodyum ile birlikte Bromokriptin tedavisi uygulandı. Ancak NMS'in en ölümcül komplikasyonları olarak bilinen

ciddi solunum ve kardiyovasküler sistem bozukluklarının gelişmesi nedeniyle hasta kaybedildi.

Sonuç olarak NMS hastaları acil servise başvurabilmektedir. Bu nedenle acil servise kas rijidite, yüksek ateş, bilinç değişikliği, idrar ve gaita inkontinansı gibi yakınmalarla başvuran hastalarda ayırıcı tanıları arasında NMS de düşünülmeli ve öyküde antipsikotik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Keck PE Jr, Caroff SN, McElroy SL. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:135-44.
2. John M, Davis MD, Philip G, Janicak, Khan A. Neuroleptic malignant syndrome. In: Dunner DL, editor. Current psychiatric therapy. Philadelphia: Harcourt Broce Jovanich Inc; 1993. p. 170-5.
3. Margetic B, Aukst-Margetic B. Neuroleptic malignant syndrome and clozapine withdrawal at the same time? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:145-7.
4. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, USA: American Psychiatric Press; 1994. p. 739-42.
6. Harrigan RA, Brady WJ. Antipsychotics. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2000. p. 1086-7.
7. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. The neuroleptic malignant syndrome. In: Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P, editors. Oxford textbook of psychiatry. 3rd ed. Oxford University Press; 1996. p. 554-5.
8. Naganuma H, Fujii I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:424-6.
9. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-20.
10. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1997;154:1156-8.
11. Herken H, Kaya N, Aşkın R, Kucur R. Nöroleptik malign sendrom: 5 Olgu. *Klinik Psikiyatri* 1998;2:120-4.
12. Fido AA. Postpartum period: a risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:13-5.
13. Russell CS, Lang C, McCambridge M, Calhoun B. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 2):906-8.
14. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980;41:79-83.
15. Zubenko G, Pope HG Jr. Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1983;140:1619-20.