

NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM VE EKT (Bir olgu nedeniyle)

Dr. Nazan AYDIN (x)
Dr. Yahya ULAMIŞ (xx)
Dr. Ramız BANOĞLU (xxx)

ÖZET :

Nöroleptik malign sendrom (NMS), nöroleptiklere bağlı nadir görülen, idiosenkratik ve mortalitesi yüksek bir reaksiyondur. Yüksek ateş, rijidite, CPK yüksekliği, aşırı terleme, taşikardi ve lökositoz bulguları saptadığımız bu olgu literatür ışığında sunuldu.

GİRİŞ:

Nöroleptik malign sendrom (NMS), sıklıkla nöroleptiklerin kullanımına bağlı nadir görülen idiosenkratik ve mortalitesi yaklaşık % 20 olan bir reaksiyondur (5,7,31). İlk kez Delay ve Deniker'in tanıttığı bu sendrom; rijidite, trismus, koreiform hareketler ve opistotonus gibi şiddetli ekstrapiramidal semptomlar, yüksek ateş, taşikardi, labil hipertansiyon, diaforez, ve inkontinans gibi otonomik fonksiyon bozuklukları ve stupor, mutizm, koma gibi bilinç değişiklikleri ile karakterizedir (5,12,27). Bu belirtilerle birlikte kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde artış ve lökositoz sık görülen laboratuvar bulgularıdır (19,20,29).

Yaygınlığı tartışmalı olup başlangıçta % 0,5-1 olarak bildirilen oran Pope ve ark. (27) tarafından % 1,4 olarak bulunmuştur.

NMS, nöroleptik tedavinin ciddi bir komplikasyonudur (9,35). Haloperidol ve depo flufenazin sıklıkla suçlanmaktadır (5,24,30). Bu ilaçların diğer nöroleptiklere göre daha fazla kullanıldığını belirterek buna karşı çıkanlar da vardır (27).

NMS'un erkekler, genç erişkinler ve şizofrenik olmayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (19,27,35).

Bunun karşısı görüş erkeklerin, genç erişkinlerin, şizofrenik olmayanların,

x): Araştırma Görevlisi, (xx): Yard. Doç. (xxx): Prof.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ERZURUM

28. Ulusal Psikiyatri Kongresinde Sunuldu. 27-30 Eylül 1992, Hacettepe, ANKARA

yüksek potensli nöroleptiklerin ve lityum ilavesinin NMS için risk olup olmadığının teyid edilmesinin güç olduğu görülmüştür (8). Ancak Denge ve ark. (1990) antiparkinsoniyensiz depo flufenazin kullanımının risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Organik beyin sendromu, fiziksel yorgunluk ve beslenme yetersizliği durumlarında riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir (27,30). Bozukluk nöroleptiklerin ilk kullanımında, doz artırımında, başka bir nöroleptiğin eklenmesiyle gelişebileceği gibi (33), nöroleptik +lityum +antidepresan kombinasyonlarında da ortaya çıkabilmektedir (3,15).

NMS'un oral preparatlarla ilk hafta, depo nöroleptiklerle 2-3 haftada başladığı bildirilmişse de ilk 2 haftada gelişip 5-10 gün sürdüğü kabul edilmektedir (1). Akut başlayıp 1-7 gün sürdüğü de bildirilmektedir (19). Depo nöroleptiklerle 24-36 güne kadar uzayan olgular bildirilmiştir (18).

Nöroleptik tedavinin başlangıcında yükselen diastolik kan basıncı, ciddi ekstrapiramidal belirtiler NMS için uyarı kabul edilir (32).

Ölüm nedenleri içinde en sık akut solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve kardiovasküler kollaps gelir (7,27,31).

Mortalite yüksekliği nedeniyle yoğun bakım gerektiren NMS'da öncelikle nöroleptikler ve lityum kesilmeli, sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalı, ateş düşürülmeli, enfeksiyonlarla mücadele edilmeli, yaşamsal işlevler düzenli izlenmeli, dekubitis için önlemler alınmalıdır (26).

İlaç olarak sodyum dantrolen (4,8) ve bromokriptin (11,23,35) önerilmektedir. Benzodiazepinler, antikolinerjikler, amantadin ve dopamin de kullanılmakta olup etkinlikleri tartışmalıdır (10,31,32). İlaçların dışında EKT'nin 3,14,17, 25) çabuk etkili olduğu bildirilmektedir.

OLGU SUNUMU:

20 yaşlarında bayan hasta (A.A.) 4 yaşına dek motor ve mental gelişimi normal olan hastanın geçirdiği menenjitte bağlı mental retardasyonu mevcut. 7 yaşında kafa ve genel vücut travması sonucu mental retardasyonu atmış. Son bir yıldır aggressivitesi, absurditesi, evden kaçmaları ve ara sıra idrar-gaita inkontinansı olması üzerine 15 gün önce Oltu'da bir pratisyen hekime götürülmüş. Hastaya IM. haloperidol+klorpromazin+biperiden günde 2 kez verilmiş. Enjeksiyonlardan bir gün sonra vücudunda sertleşme başlayınca aynı ilaçlar azaltılarak tavsiye edilmiş ve 4 gün bu şekilde devam edilmiş. Buna rağmen kasılma, konuşamama, aşırı terleme, yüksek ateş, yürüyememe, titremeler, yememe, içmeme, idrar-gaita kaçırmaları gibi belirtiler de gelişince hastanemiz acil polikliniğine getirilmiş. Burada hasta ile ilişki kurulamaması, ebe eli görünümü gibi belirtilerle hipokalsemi ön tanısıyla dahiliye kliniğine yatırılmış. Kalsiyum düzeyi için kan alınmış ve hastaya kalsiyum verilmiş. Kan kalsiyum düzeyi normal gelince nöroloji ile görüşülmüş. Nörolojik defisiti olmadığı belirtilince psikiyatri konsultasyonu istenilmiş. Kon-

sultasyonda NMS ön tanısıyla CPK bakılması önerilmiş. Yatışının 2. günü CPK: 1427 U/L gelince hastadan konsülte edilmiş. psikiyatrik muayene de dört ekstremitede rijidite, hipersalivasyon, aşırı terleme, ateş, mutizm, negativizm, inlemeler, dehidratasyon, idrar-gaita inkontinansı bulguları ve CPK yüksekliği ile NMS düşünülen hasta psikiyatriye alındı.

Dahiliyeye yatışında ateşi 39.8 derece, TA: 130/90 mm. Hg, Nb: 108/dk. idi. Lökosit: 14.400/mm. küp, Hb: % 12.1 gr. Sedimentasyon: 40 mm/saat, idrarda protein: (++) , BUN: 20 mg/dL, Kreatinin: 0.8 Mg/dl, AKŞ: 100 mg/dL, Na: 144 mEq/L, K: 4.8 mEq/L, P: 2.7 mg/dL, Ca: 11.3 mg/dL, GOT: 56 U, GPT: 57 U, LDH: 314 U, alkalen fosfataz: 28 U/L ve sonra ölçülen CPK:1427 U/L CPK düzeyi U/L (Normal değeri 15-110 U) gelmiş.

Kliniğimizizde yakın takibe alınan hastanın tüm laboratuvar tetkikleri günlük istenildi. Vital bulguları saatlik alındı. Ateşi, lökositozu, proteinurisi, CPK yüksekliği ve klinik belirtileri sürüyordu. Kültürler alındı. EEG ve BOS normal değerlendirildi. Hastaya 7.5 mg/gün bromokriptin, 20 mg/gün diazepam, İV mayi (3000 cc/gün) ve antibiyotik başlandı. Dekubitusi önlemek için özel yatak sağlandı. Ateşi için alkol-buz pansumanları yapıldı.

Sonraki günlerde bromokriptin 20 mg/gün'e kadar çıkıldı. Diazepam ve parenteral mayi tedavisine aynen devam edildi. Kültürlerde üreme olmadı. Sadece terlemesi hafif azaldı. Diğer klinik belirtileri değişmedi. Ateşi, lökositozu, CPK yüksekliği devam ediyordu. Bu ara CT'si normal geldi. Tedavi sürerken muhtemelen bromokriptine bağlı psikoz belirtileri ortaya çıktı. Bunun üzerine ve kliniğinde hiçbir düzelme olmayınca hasta EKT'ye hazırlandı. Bromokriptin kademeli olarak kesildi.

Yatışının 10. günü ilk EKT yapıldı. Ertesi gün terlemesi durdu. Sulu gıda almaya başladı. CPK hafif düştü (1266 U/L). Gün aşırı EKT'ye devam edildi. Toplam 8 EKT yapılan hastada 3. EKT'den sonra rijidite azaldı, ateşi 37.8 derece'ye düştü, CPK inmeye başladı, diğer belirtileri sürdü. CPK 4. EKT'den sonra 190 U/L'ye indi, Lökosit sayısı normalleşti. GOT ve GPT düzeyleri 5. EKT'den sonra hafif yükseldi, ateş normale döndü rijiditesi kayboldu, yürümeye başladı. Negativizmi ve semimutizmi kısmen sürdü. Ara sıra absurd gülmeleri ve mental retar dasyonuna uyan davranışları olan hastada 6. EKT'den sonra CPK 151 U/L'ye düştü, diazepam kesildi. Son EKT ile hastanın geliş tablosu tümüyle normalleşti, CPK: 83 U/L oldu GOT ve GPT değerleri normale döndü. Sadece mental retardasyona bağlı regressif davranışları gözlenen hasta son EKT'den 9 gün sonra (38. günde) kontrol önerisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA:

Mortalite yüksekliği nedeniyle ciddiyeti olan ve ender görülen NMS, nöroleptiklerin önemli bir yan etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Nöroleptik alan herkes risk altındadır. Özellikle haloperidol ve depo flufenazın sorumlu tutulmaktadır (5,19,24,30). Bu ilaçların IM verilmesinin riski provoke ettiği de bildiril-

mehtedir (1). Bizim olgumuza da haloperidol IM verilmişti. Son 1.5 yıl içinde de iki ayrı hastaya kliniğimiz dışında yine IM haloperidol ve depo nifedazin verilmesiyle NMS oluşmuştu.

Hastamız genç bir bayan ve çocukluğundan beri mental retarde. Cinsiyeti dışında budurumuyla literatüre uyumludur (19,27,35). OBS ve metal retarda-syon, sendrom riskini arttıran bir faktör olarak bildirilmektedir (5,27,30). Olgumuz organik bir zeminde gelişmişti.

Olgumuzun ilk kez nöroleptik alması da literatüre uygunluk göstermektedir (33). Yine NMS tablosunun kısa sürede gelişmesi Abbott ve Loizou (1) ile Levenson'un (19) alışmalarına paralellik göstermiştir.

NMS'da rijidite, yüksek ateş, aşırı terleme, taşıkardi, mutizm, negativizm, dehidratasyon, inkontinans ve hipersalivasyon gibi belirtiler görülür (5,12,27). Olgumuzda hipertansiyon dışında bunların tümü vardı. Özellikle kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde artış ve Lökositoz başta olmak üzere LDH yüksekliliği, KC fonksiyon testlerinde yükselme beklenir (18,19,20,29). Hastamızda CPK başlangıçta 1427 U/L, sonra 1470 U/L iken ilk EKT'dan sonra düşmeye başladı ve bilahare normal değerlerine döndü. Aynı şekilde başta 14.400 olan Lökosit sayısı ile KC enzimlerindeki yükselme de normalleşti.

Olgumuzun EEG ve CT'si normal olarak değerlendirildi. BOS'da patoloji yoktu, nrodefisiti olmadığı belirtildi. Bu nedenle M.S.S. ile ilgili NMS'dan ayırđedilmesi gereken bozukluklardan uzaklaşıldı (15). Kalsiyum düzeyinin normal olmasıyla hipokalsemiye bağlı tetaniden ayrıldı.

Inhalasyon anestetikleri ve suksinilkolin ile oluşan malign hipertermi (16,34) hastamız bu tür maddeleri almadığından ve daha kısa sürede geliştiğinden düşünülmedi. Kliniğinin uymaması ile merkezi antikolinergik sendrom ekarte edildi.

Çoğu kez inatçı aşırı psikotik eksitasyonla başlayan ve uzayınca ateş, bitkinlik, kardiovasküler kollaps ve lme neden olan letal katatoniden ayrımı ise yapılmalıdır (6,21,34). Olgumuzda ise psikotik semptomlar hafif ve bir yıldır anemnez edilmekte ve NMS tablosu nöroleptik kullanımına bağlı olarak ağır ekstrapiramidal semptomlarla başlamaktadır.

Bu semptomlarla birlikte olgumuzda eksitasyon hali bile yoktu. Letal katatoni dşnseydik nöroleptiklere devam etmemiz gerekecekti (6,34).

Etiyolojisi tartışmalı olan NMS'da merkezi dopaminerjik blokaj (5,19) daha çok kabul görmektedir. İskelet kaslarına doğrudan etkiden de bahsedilmiştir (8).

Tedavide yararlı olduğu bildirilen dantrolen (4,8,22) rijidite ve ateşi azaltmakta olup Türkiyede bulunmadığından kullanamadık. Merkezi dopaminerjik blokaj görüşünden hareketle dopamin agonisti olan bromokriptin'in NMS'da başarıyla kullanıldığı bildirilmekte ve tavsiye edilmektedir (11,13,23,35). Olgu-

muza bromokriptin başlandı. Ancak 20 mg/gün dozuna rağmen klinik düzelme olmadı, ateş ve CPK düzeyinde düşme olmadı. Üstelik hastamelen bromokriptine bağlı (6) psikoz belirtileri çıktı.

NMS tablosuna psikoz eklenince bromokriptin kesildi. Daha önce kliniğimizde iki NMS'lu olguda hızlı ve tam düzelme sağladığımız ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu bildirilen EKT'ye (3,14,17,25) geçtik. Sonuçta oldukça başarılı oldu. EKT'nin etkisiz olduğu ve kardiyak arrest olabileceği de bildirilmiştir (28).

Son yıllarda NMS olgularının arttığı (2) gözlenmekte olup bu hasta son 1.5 yılda teşhis, takip ve tedavi ettiğimiz 3. olgu. NMS ciddi bir durumdur ve ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Nöroleptikler pratisyen ve psikiyatri dışındaki hekimlerce çok yaygın kullanılır olmuştur. Onlara ölümcül olabilen (mortalite bazan % 30 lara çıkmakta) bu sendrom iyi tanıtılmalıdır. Özellikle organik kaynaklı psikotik durumlarda etkin ve en küçük dozlarda nöroleptik verilmeli ve gereksiz kombinasyonlardan kaçınılmalıdır. Kesin ve gerçek endikasyon olmadığı sürece de nöroleptik kullanılmamalıdır diyoruz.

SUMMARY:

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME AND ECT: A CASE REPORT

Nevroleptic malignant syndrome (NMS) is an idiosyncratic reaction, which occurs as a result of neuroleptics, is a rare seen case, and has high mortality rate. The findings of high fever, rigidity, CPK increase in serum, diaphoresis, tachicardia, and leucocytocis were discussed on the basis of the previous reports.

KAYNAKLAR:

- 1-Abbott RJ, Loizou LA (1986) Neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry, 148: 47-51.
- 2- Addonizio G, Susman VI, Roth SD (1986) Symptoms of neuroleptic malignant Syndrome in 82 consecutive inpatients. Am J Psychiatry, 143: 1587-1590.
- 3- Aizenberg D, Shalev A, Munitz H (1985) The aftercare of the patient with the neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry, 146: 317-318.
- 4- Allsop P, Twigley AJ (1987) The neuroleptic malignant syndrome Anaesthesia, 42: 49-53.
- 5- Caroff SN (1980) The neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry, 41: 79-83.

- 6-Castillo E, Rubin RT, Trachsler EH (1989) Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 146: 324-328.
- 7- Clark T, Anonth J, Dubin S (1986) On the early recognition of neuroleptic malignant syndrome. *Int J Psychiatry*, 150 299-310.
- 8- Coons DJ, Hilmann FJ (1982) Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium. *Am J Psychiatry*, 139: 944-945.
- 9- Deng MZ, Chen GO, Phillips MR (1990) Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9,792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: A prospective study. *Am J Psychiatry*, 147 1149-1155.
- 10- Eiser AR, Neff MS, Slifkin RF (1982) Acute myoglobinuric renal failure: a consequence of the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med*, 142: 601-603.
- 11- Gedizoğlu M, Başoğlu M, Budak F (1987) Malign nöroleptik sendrom. *Nörol Bil Dergisi*, 2: 40,42.
- 12- Gerard a, Virginia LS, Steven Dr (1987) Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 115 cases *Biol psychiatry*. 22: 10043-1020.
- 13- Greenberg LB, Gujavarty K (1985) The neuroleptic malignant syndrome: review and report of three cases. *Compr psychiatry*. 26: 63-70.
- 14- Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A (1987) A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome *Acta Psychiatr Scand*, 75: 237-239.
- 15- Khan A, Jaffe JH, Nelson WH et al. (1985) Resoliton of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: a case report *J Clin Psychiatry*, 46 244-246.
- 16- Kiefer CS, Hippius H (1986) Malignes neuroleptisches syndrom und maligne hyperthermie ein vergleich. *Fortschr Psychiatry*, 54: 158-170
- 17- Lazarus A (1986) Treatment of neuroleptic malignant syndrome with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*, 174: 47-49.
- 18- Legras A, Hurel D, Dabrowski G ve ark. (1988) Protracted neuroleptic malignant syndrome complicating long-acting neuroleptic administration. *Am J med*. 85: 875-877.
- 19- Levenson JL (1985) Neuroleptic malignant syndrome. *Am J psychiatry*, 142, 1137-1145.

- 20- Levinson DF, Simpson GM (1986) Neuroleptic induced extra pyramidal symptoms with fever arch Gen Psychiatry 43: 839-848
- 21- Mann SC, Carroff SN, Bleier H ve ark. (1986) Lethal Catatonia. Am J Psychiatry, 143: 1374-1381.
- 22- May DC, Mooris SW, Stewart RM ve ark. (1983) Neuroleptic malignant syndrome. Ann Intern Med, 98: 183-184.
- 23- Mueller PS, Vester JW, Fermaglich (1983) Neuroleptic malignant syndrome: JAMA, 249: 386-388.
- 24- Neborsky R, Janowsky DS, Munson E ve ark. (1981) Rapid treatment of acute psychiatric symptoms with high and lowdose haloperidol: behavioral considerations Arch Gen Psychiatry, 38: 195-199.
- 25- Önder ME, Şahin AR, Fidancı H ve ark. (1990) Nöroleptik malign sendrom tedavisinde elektrokonvülsif tedavi. Türk Psikiyatri Dergisi, 1: 3 : 203-204.
- 26- Öztürk MO, Üstün TB, (1988) Ruhsal Bozukluklarda ilaç Tedavisi Editör Öztürk M. Orhan, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Ankara, Nurol Matbaası.
- 27- Pope HG JR, Keck PE Jr, Mc Elroy SI. (1986) Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. Am J Psychiatry, 143: 1227-1233.
- 28- Regestein QR, Alpert JS, Reich P (1977) Sudden catatonic stupor with disastrous outcome. JAMA- 238: 618-620.
- 29- Rosebush P, Stewart T (1989) A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry, 146: 717-725.
- 30- Schibuk M, Schacter D (1986) A role for catecholamines in the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. Can J Psychiatry, 31: 56-59.
- 31- Shalev A, Hermesh H, Aizenberg D ve ark. (1985) Neuroleptic malignant syndrome (letter). N Engl J Med, 313: 1292-1293.
- 32- Smego RA, Durack DT (1982) The neuroleptic malignant syndrome. Arch Intern Med, 142: 601,603.
- 33- Straker M (1985) Neuroleptic malignant syndrome : fatalities associated with neuroleptic use and schizophrenia. Psychiatr J Univ Ottawa, 110 28-30
- 34- Yüksel N, Köroğlu E (1991) Klinik uygulamalı Psikofarmakoloji. Nurol Matbaası, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- 35- Zubenko G, Pope HG (1983) Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. Am J. Psychiatry 140: 1619-1620.