

Serum Kreatinin Fosfokinaz (CPK) Düzeyi Normal Olan Bir Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) Vakası*

Nihat ALPAY, Özge CANBEK, Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU, Yasemin KARAAKIN

ÖZET

Başta antipsikotik ilaçlar gelmek üzere, antidepresanlar, antiemetikler, dopamin bloke eden ve açığa çıkaran ilaçlarla gelişebilen nöroleptik malign sendrom (NMS), nadir ancak hayati tehlike oluşturabilen bir klinik tablo olduğundan, kliniğimizde karşılaştığımız bir vakayı bildiriyoruz.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, kreatin fosfokinaz

Düşünen Adam; 1998, 11 (1): 38-40

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome, commonly caused by anti-psychotic agents and also anti-depressants, anti-emetics, dopamine releasing or blocking agents, is a rare but life-threatening condition. We present here the report of a case with normal serum CK levels and also present a review of the literature in the English language.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, creatine phosphokinase

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaçların nadir ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonu olarak bilinir.

Ancak antidepresanlar, dopamin açığa çıkaran ilaçlar (rezerpin), dopamin bloke edici ilaçlar (fenotiazin), antiemetikler (metoklopramid), anestezi endüksiyonunda kullanılan nöroleptikler (doperidol), dopamin agonist-antagonisti (tetrabenazin) ilaçlarla ortaya çıkabilir (1).

Çok sık karşılaşılmadığı ama hayati önem taşıdığı için kliniğimizde gözlemlediğimiz bir vaka nedeniyle literatürü gözden geçirmeyi ve son bilgiler ışığında meslektaşlarımıza sunmayı düşündük.

OLGU SUNUMU

40 yaşında 10 yıldır iki uçlu mizaç bozukluğu tanısıyla izlenen ve son bir yıldır koruyucu lityum tedavisinde olan hasta acil psikiyatri ünitesine kaslarda ağrı ve sertlik, titreme, bilinç bulanıklığı, idrar yapamama, ateş ve konuşmama şikayetleri ile getirildi.

Yapılan muayenesinde bilinç açık, uykuya eğilimli, mutistik, cilt soluk ve terli, kaslarda tremor ve rijidite saptandı. Ateş 37.9 C, taşikardi (110/dk), kan basıncı değişiklikleri (110/60-150/90), taşipne (30/dk) ve laboratuvar incelemelerinde CPK 109 U/l (n=10-190) ve serum lityum düzeyi terapötik sınırlar bulundu. İdrar incelemesinde özellik yoktu. Orta şiddette lökositoz (14100/ml) saptandı.

* X. Dünya Psikiyatri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur, Madrid, 1996
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

EKG ve EEG normal olarak değerlendirildi. Kranial BT ve MRI kortikal atrofinin varlığını ortaya koymaktaydı. Öyküsünden, sürdürmekte olduğu ko-ruyucu lityum tedavisini 3-4 ay önce kestiği ve bir ay önce sosyal bir stresörle karşılaşmasının ardından huzursuzluk, yerinde duramama, uykusuzluk ve san-rıların eşlik ettiği bir tablo gelişmesi üzerine baş-lanan 200 mg/gün klorpromazin ve 900 mg/gün lit-yum tedavisinin 5. gününde ortaya çıkan şiddetli tremor nedeniyle klorpromazin dozunun günde 100 mg'ye azaltıldığı öğrenildi.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile antipsikotiklere du-yarlılık öyküsü nedeniyle, hasta NMS ön tanısıyla yoğun bakım ünitesinde gözlem altına alındı. Des-tekleyici tedavi ile birlikte ağız yoluyla günde 6 mg biperiden ve 4 mg klonazepam başlandı. Üçüncü günden itibaren tabloda belirgin gerileme gözlendi. Mutizm ilk düzelen belirtiydi. Sırasıyla kas rijiditesi azalan, ateş ve otonomik bulguları normale dönen hasta yatışının 13. gününde klonazepam 2 mg/gün verilerek çıkarılmıştır. 10 aylık izleme döneminde NMS tablosunda tekrarlama veya iki uçlu mizaç bo-zukluğunda alevlenme gözlenmemiştir.

Genellikle karşılaşılan klinik tablo, şiddetli ekstrapi-ramidal belirtiler (kas rijiditesi, tremor), otonomik bulgular, kan basıncında dalgalanmalar, taşikardi, terleme, beden ısısında yükselme, bilinç durumunda dalgalanma, lökositoz, serum CPK düzeyinde yük-selmeden oluşur. Bu durum vakaların % 80'inde an-tipsikotik tedavinin ilk iki haftasında gelişmekle bir-likte herhangi bir sırada da ortaya çıkabilir. Tipik olarak sendrom hızla ilerler ve 24-48 saat içinde tam olarak belirip ortalama 7-14 gün sürer. Otuz güne kadar uzaması da nadir değildir (1).

Tedavinin genel ilkesi antipsikotik tedavinin kesil-mesi ve hayat kurtarıcı bir önlem olarak destek te-davisine (IV sıvılarla dehidratasyon, antipiretiklerle ateşin kontrol altına alınması ve eksternal soğutma) başlanmasıdır. Birçok yazar dantrolen, bromokrip-tin, amantadin ve bunların kombinasyonu ile tedavi denenmesini önermektedir.

Bu konudaki inceleme yazılarında söz konusu ilaç-ların yararlılığı konusunda çelişkili sonuçlar bil-dirilmektedir (2). Yakın tarihli geniş bir hasta gru-bunu içeren bir taramada Keck NMS insidansının %

0.02-2.4 arasında değiştiğini bildirmiştir. Bu seride ölüm oranı % 10-20 arasındadır (3).

NMS ilk kez 1960'lı yıllarda Delay ve Deniker ta-rafından tanımlanmıştır (1). Predispozan faktörler arasında erkek cinsiyeti, genç olmak, depo antipsi-kotik kullanımı, tedavide lityumun da bulunması, mizaç bozukluğu tanısı, tedavinin başlangıç ya da doz arttırma döneminde bulunmak, ajitasyon ve de-hidratasyon suçlanmaktadır. En sık olarak çok güçlü antipsikotiklerle ortaya çıkmaktadır.

NMS klinik olarak ilerlemiş katatoniyeye benzerlik gösterir (4). Bu iki durumun sıklığı konusunda hala çelişkili veriler vardır. Levenson tarafından 1985'de önerilen tanı kriterleri çok sıkı bir şekilde CPK dü-zeyine bağlı olduğundan, ateş ve kas rijiditesinin eşlik etmediği birçok vakada NMS tanısı konulma-sına neden olmuştur. Levenson 1986'da orjinal kri-terleri biraz değiştirmiş ve CPK değerindeki yük-selmeyi ancak 1000 U/l'nin üzerinde olduğu zaman NMS'nin majör belirtisi olarak kabul etmiştir (5,6).

LEVENSON NMS TANI KRİTERLERİ

Majör kriterler

Ateş
Rijidite
CPK yüksekliği

Minör kriterler

Taşikardi
Taşipne
Terleme
Kan basıncı değişiklikleri
Lökositoz
Bilinç değişiklikleri

Pope ise önerdiği kriterlerde prospektif olarak tanı koymak için;

- Oral ısının (başka bir neden olmaksızın) 37.5° C'nin üzerinde olması,
- İki ya da daha fazla ekstrapiramidal bulgu olması (kurşun boru sertliği, dişli çark, siyalore, okülerjik kriz, retrokolis, trismus, disfaji, koreiform hareketler, diskinetik hareketler, fleksör-ekstansör postür, küçük adımla yürüme),
- İki ya da daha fazla otonomik disfonksiyon bulgu-su (diyastolik kan basıncında 20 mmHg'den, nabız sayısında 30/dk'dan fazla artış, solunum sayısının 30'un üzerinde olması, terleme, inkontinans) bulun-masını öngörmektedir.

Pope, retrospektif olarak tanıya varmada üç tanı kriterinin kesin olarak belgelenemediği vakalarda iki tanı kriteri ile birlikte bilinç bulanıklığı (delirium, mutizm, stupor, koma), lökositozun 15000 ml ve CPK'nın 300 U/ml'nin üzerinde olmasını öngörmüştür (7). Serum CPK seviyesi yükselmesi ve lökositoz, nonspesifik bir bulgu oldukları ve birçok durumda görülebildikleri için tanıda ancak destekleyici kriterler olarak kabul edilmelidir (8).

1986'da Levinson ve Simpson ateş ile birlikte olan ekstrapiramidal vakaların NMS olarak adlandırılmak için fazla heterojen olduklarına dikkat çekmiştir (9). Ayırıcı tanıda letal katatoni, malign hipertermi, sıcak çarpması, lityum ve antikolinerjik entoksikasyonu gözönüne alınmalıdır (1,9). NMS ve letal katatoni klinik olarak ayırılmaz. NMS antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkarken, letal katatoni ilaç yokluğunda meydana gelmektedir.

Malign hipertermi iskelet kaslarının hipermetabolik durumu ile karakterize genetik bir bozukluğa bağlı olarak özellikle halotanlı inhalasyon anesteziikleri ve kas gevşetici süksinilkolin kullanımı ile ortaya çıkan bir tablodur. Sıcak çarpması ise terleme ve rijiditenin olmaması ile ayrılır. Merkezi antikolinerjik sendrom pozitif fizostigmin testi ile ayırılmaz. NMS benzeri bir tablo ile karşımıza çıkabilen lityum entoksikasyonu, serum lityum seviyesinin tayini ile dışlanabilir.

TARTIŞMA

Hastadaki bulgular, hem Levinson hem de Pope kriterlerine uymaktadır. CPK yüksekliği dışındaki tüm majör (ateş, kas rijiditesi) ve minör kriterler (bilinç bulanıklığı, taşipne, labil hipertansiyon, terleme ve lökositoz) vardır. Tanı klinik olarak konulmalı ve laboratuvar bulguları tanıya yardımcı olarak değer taşımaktadır (11).

CPK yüksekliği nonspesifik bir bulgudur ve birçok tıbbi durumunda, ayrıca belirli bir neden olmadan da ortaya çıkabilmektedir (8).

Vakamızın tedaviyi iyi yanıt vermesinin (tablonun 13 gün içinde sekelsiz düzelmesi) olasılıkla, erken tanı konulup tedaviye başlanmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Tedavide temel olarak iki ilaç (bromokriptin ve dantrolen) kullanılmakla birlikte, bromokriptin psikotik semptomları alevlendirebilmekte ve dantrolen de güçlü bir hepatotoksik etki gösterebilmektedir (2).

Hastamızda oral klonazepam kullanımı tedavide yararlı olmuştur ve literatürde bildirilenlere uymaktadır (8,12,13,14). NMS'de benzodiazepinlere cevabın araştırılması konusunda yapılacak çalışmalar, bu ilaca cevap veren hastaların özelliklerini aydınlatmada yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davis JM, Janicak PG, Khan A: Neuroleptic malignant syndrome in current psychiatric therapy part 27 170-75, Dunner DL (ed). WB Saunders Company, 1993.
2. Rosebush P, Stewart T, Mazurek MF: Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? Am J Psychiatry 159:709-12, 1991.
3. Keck PE, Oppe HG, McElroy SL: Frequency and presentation at neuroleptic malignant syndrome: A prospective study. Am J Psychiatry 144:1344-47, 1987.
4. Kellam AMP: The (frequently) neuroleptic (potentially) malignant syndrome. Br J Psychiatry 157:169-73, 1990.
5. Levenson J: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142:1137-45, 1985.
6. Adityanjee SS: The myth of elevated serum creatine phosphokinase level and neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry 158:706-7, 1991.
7. Pope HG, Keck PE, McElroy SL: Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. Am J Psychiatry 143:1227-30, 1986.
8. Adityanjee SS, Singh G: Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry 153:107-11, 1988.
9. Levinson D, Simpson GM: Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms with fever. Arch Gen Psychiatry 43:839-48, 1986.
10. Guze BH, Baxter LR: Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. The New England Journal of Medicine 313:163-66.
11. Addonizio G, Susman V, Roth SD: Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 1156 cases. Biol Psychiatry 22:1004-20, 1987.
12. Sürmeli A, Battal S, Aydın H: Nöroleptik malign sendrom.
24. Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitabı, Ankara, 935-41, 1988.
13. Velamoor VR, Fernando MLD, Williamson P: Br J of Psychiatry 156:581-84, 1990.
14. Kontaxakis VP, Christodoulou GN, Markidis MP, Havaki-Kontaxi BJ: Treatment of a mild form of neuroleptic malignant syndrome with oral diazepam. Acta Psychiatr Scand 78:396-98, 1989.