

Mental Retardasyon ve Pnömotoraksla Birlikte Nöroleptik Malign Sendrom

Neuroleptic Malignant Syndrome with Mental Retardation and Pneumothorax: Case Report

Dr. Mustafa K. BAYAR,^a
Dr. Cevdet SÜMER,^a
Dr. Fuat YILDIZ^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 06.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mustafa K. BAYAR
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
mkbayar@yahoo.com

ÖZET Nöroleptik Malign Sendrom, genelde nöroleptik ilaçların kullanımı sonrası gelişen, kaslarda rijidite, akinezi, diskinezi, yüksek vücut ısısı, otonomik disfonksiyon gibi klinik bulguların eşlik ettiği mortalitesi yüksek, acil tedavi edilmesi gereken bir komplikasyondur. Nöroleptik Malign Sendrom da yüksek kreatin fosfokinaz düzeyi, lökositoz, bilinç değişikliği, idrar inkontinansı, mutizm, yutma güçlüğü görülebilmektedir. Santral sinir sisteminde dopaminerjik blokaj sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu olgu sunumunda, 2 ay önce psikotik hastalık tanısı alan, mental retardasyon öyküsü olan 19 yaşındaki erkek hastada, olanzapin, risperidon, escitalopram, lityum, biperidon, lorazepam kullanmasından sonra ortaya çıkan, pnömotoraksın eşlik ettiği Nöroleptik Malign Sendrom olgusu bildirilmiştir. Olgumuza yoğun bakım ünitesinde destekleyici tedavinin yanı sıra dopamin agonisti tedavisi uygulanmış ve klinik tablonun düzelmesi sonucu 22. günde taburcu edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom; mental retardasyon; antipsikotik ajan; pnömotoraks

ABSTRACT Neuroleptic malignant syndrome, is a usually development after use neuroleptic drugs, accompany to clinically characterised muscular rigidity, akinesia, dyskinesia, high body temperature, autonomic dysfunction, which may lead to high mortality and emergency treatment should be applied. High creatinine phosphokinase levels, leucocytosis, alterations in level of consciousness, urinary incontinence, mutism, difficult swallow may be observed in this syndrome. Neuroleptic malignant syndrome is consider to result from dopaminergic blockade in the central nervous system. In this case report, a nineteen years old mental retarded male patient with Neuroleptic malignant syndrome accompany to pneumothorax. Neuroleptic malignant syndrome developed after use to olanzapine, risperidone, escitalopram, lithium, biperidone, lorazepam. Supportive and dopamine agonist treatment were applied to the patient in intensive care unit. Clinical symptoms were improved after was discharged.

Key Words: Neuroleptic malignant syndrome; mental retardation; antipsychotic agents; pneumothorax

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(2):142-6

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) nöroleptik ilaçların nadir görül-
len, ancak acil tedavi gerektiren mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur. Nöroleptik Malign Sendrom'un tanı kriterleri içerisinde yüksek ateş, bilinç değişikliği, yaygın kas rijiditesi, akinezi, diskinezi ve otonomik disfonksiyon (terleme, değişken kalp atım hızı ve kan basıncı) yer alır. Klinik tabloya yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi, lökositoz, yut-

ma güçlüğü, idrar inkontinansı da eşlik etmektedir.¹ Son yıllarda olanzapin, risperidon gibi atipik nöroleptik ilaçların kullanımı sonrasında gençlerde NMS gelişen olgu bildirimleri artış göstermiştir.²⁻⁴ Bunun yanı sıra venlafaksin, lityum, fluoksetin, metilfenidat ve metaklopropamid gibi nöroleptik olmayan ilaçların kullanımı sonrasında da NMS gelişen olgular bildirilmiştir.⁵⁻⁸

Nöroleptik Malign Sendrom ilk kez Delay ve Deniker tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda dopamin D2 reseptörlerine yüksek afinitesi olan nöroleptiklerin kullanımı sonrasında NMS ortaya çıktığı saptanmıştır.⁹ Bu nedenle NMS'nin dopamin azalması veya blokajına bağlı santral termoregülasyon sisteminin etkilenmesi sonucu geliştiği kanısına varılmıştır.¹⁰ Bununla birlikte dopamin D2 reseptörlerine düşük afinitesi olan atipik nöroleptiklerin veya venlafaksin, amoksapin, metaklopropamid ve metilfenidat gibi çeşitli ilaçların kullanımı sonrasında da NMS ortaya çıkması, bu hastalığın gelişim mekanizmasının yalnızca dopamin azalması veya blokajına bağlı olmadığını düşündürmektedir.^{6,11} Nöroleptik Malign Sendrom'un tanımlandığı ilk yıllarda mortalite %30 olarak belirtilmekle birlikte tanı ve tedavideki gelişmeler nedeniyle son zamanlarda, bu oranın %14.9'a kadar gerilediği gözlenmiştir.¹

Nöroleptik Malign Sendrom'da risk faktörleri arasında; 40 yaşın altında olma, yüksek doz ve uzun süre nöroleptik kullanımı, nöroleptiklerle birlikte lityum kullanımı, beslenme bozuklukları, antiparkinson ilaçların ani kesilmesi, dehidratasyon, organik beyin sendromu ve beyin hasarı gösterilmiştir.^{12,13} Erkek cinsiyette ve erişkinlerde daha sık görülmektedir.^{3,12,13}

Bu olgu sunumunda NMS gelişen, mental retardasyon öyküsü olan, tanı ve tedavi sürecinde spontan pnömotoraks ortaya çıkan bir erkek hastanın yoğun bakım ünitesinde, mekanik ventilatör desteği ile tedavi süreci ve bu süreçte ortaya çıkabilecek komplikasyonlar tartışılmıştır. Nöroleptik Malign Sendrom'un ve komplikasyonların erken tanınip müdahale edilmesinin ve bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip ve tedavi edilmesinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Mental retardasyon öyküsü olan 19 yaşında erkek hasta, 2 ay önce kendi kendine konuşma, unutkanlık, uygunsuz hareketleri nedeniyle, psikiyatri kliniğine götürülmüş ve psikotik hastalık tanısı almıştır. Bir ay yatarak tedavi edilen hasta, olanzapin, risperidon, escitalopram, lityum, biperidon, lorazepam ile tedavisi düzenlenerek taburcu edilmiştir. Tedavinin başlamasından 1 ay sonra hastada yutma güçlüğü, konuşamama, tüm vücudunda kasılma, titreme, yüksek ateş ortaya çıkması üzerine, hasta acil servise getirilmiş ve NMS ön tanısı ile hastaneye yatırılmıştır. Antipsikotik ilaçları kesilip, dopamin agonisti ve diazepam ile tedavisi düzenlenmiştir. Tedavisinin 4. gününde, hastanın boyun bölgesinde palpasyonla krepitasyon hissi alınmış ve akciğer radyografisinde pnömotoraksla uyumlu görünüm saptanmıştır. Bilgisayarlı toraks tomografi incelemesinde pnömomediastinum, pnömotoraks, cilt altı amfizemi, bilateral akciğerlerde buzlu cam görünümü saptanmıştır.

Solunum sayısının artması (54/dakika) ve arteriyel kan gazları analizinde oksijen basıncının düşük olması (PaO₂: 44 mmHg) ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine, hasta YBÜ'ne yatırıldı. Yoğun bakım ünitesinde rutin monitörizasyon (EKG, kan basıncı, puls oksimetre, solunum sayısı, idrar debisi) uygulanan hastaya periferik soğuk uygulaması, biyokimya ve kan gazı incelemeleri yapıldı. Endotrakeal entübasyon gerçekleştirildikten sonra hasta mekanik ventilatöre bağlandı; bronkoskopi ile trakea perforasyonu açısından değerlendirildi, pozitif bir bulguya rastlanılmadı. Sol hemitoraksa su altı drenaj tüpü yerleştirildi. 7 gün süre ile mekanik ventilasyon (SIMV, F:14, TV:6 ml/kg, PEEP:5) uygulandı. Ardından weaning işlemi yapılarak hasta ekstübe edildi (Tablo 1).

Yoğun bakım ünitesinde konfüzyon, yaygın kas rijiditesi, kollarda dişli çark bulgusu, akinezi, yutma güçlüğü, takipne, terleme gözlemlendi. 4-11. günler arasında aksiler vücut ısısı 38.5° C, kalp tepesi atımı 76-116/dakika, kan basıncı 110/70-170/110 mmHg olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri normoaktif, Babinski refleksi ve klonus negatifti, meninks irritasyon bulguları sap-

TABLO 1: Hastanın kan gazı verileri ve solunum sayısı ölçümleri.

	FiO ₂	SaO ₂ (%)	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	pH	HCO ₃ (mEq/L)	Baz excess (mEq/L)	PO ₂ /FiO ₂	Solunum Sayısı/ dakika
4. Gün (YBÜ'ne geliş)	21	83,8	32,7	44	7,47	23,7	0,2	209	54
11. Gün (ekstübasyon sonrası)	30	94,9	40,4	74,7	7,45	27,6	4,1	249	16
21. Gün (maske ile O ₂)	30	96,7	36,1	91,3	7,45	26,1	3	304	14

tanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; CPK: 1897 U/L, WBC: 12.300/mm³, LDH: 304 U/L, AST: 68 U/L, ALT: 35 U/L, Kalsiyum: 9.1 mg/dl olarak saptandı (Tablo 2). Diğer patolojileri ekarte etmek için çekilen elektrokardiyografi (EKG) ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi.

Yoğun bakım ünitesinde hastaya midazolam infüzyonu ile sedasyon sağlandı (3 gün). Sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak amacıyla destekleyici tedavi ve santral kateter takılarak 2100 kkal/gün olacak şekilde Olclinomel N7 ile total parenteral nutrisyon uygulandı.

Kas rijiditesi, yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı düzelen hastanın 12. gün su altı drenaj tüpü çekildi. Tedavinin sonunda CPK, AST, ALT, WBC ve kalsiyum değerleri ve vücut ısısı normal düzeylerine indiği saptandı (Tablo 2). Yoğun bakım ünitesine yatışının 22. gününde hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan araştırmalarda genç erişkinlik döneminde NMS'nin gelişme sıklığının antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak arttığı görülmektedir.² Genellikle güçlü klasik antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkan NMS bizim olgumuzda olduğu gibi düşük potensli atipik nöroleptik ilaçlar ve lityum kullanımı sonrasında da meydana gelmektedir.^{3,4,6} Bu nedenle düşük potensli atipik nöroleptik kullanılan genç yaştaki hastalar yakından izlenmelidir.

Olgumuzda tablonun ani başlangıç göstermesi, diyare ve ajitasyon semptomlarının olmaması, myoklonus, hiperrefleksi ve pupil dilatasyonu tespit edilmemesi; buna karşılık disfaji, akinezi, kollarda dişli çark bulgusu, yaygın kas rijiditesinin olması NMS tanısını güçlendirmiştir. Lityum toksisitesinde rastlanılan tremor, hiperrefleksi, ataksi, nöbet, myoklonus, fotofobi ve EKG değişikliklerinin gözlenmemesi, olgumuzda lityum kan düzeyi-

TABLO 2: Hastanın laboratuvar verileri ve aksillar vücut ısısı ölçümleri.

	CPK (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	WBC (mm ³)	Kalsiyum (mg/dl)	Vücut ısısı (aksillar °C)
1. Gün (Acilde)	1,897	68	35	12,300	11,0	38,6
4. Gün (YBÜ'ne geliş)	1,280	44	26	9,930	9,7	39,2
11. Gün (YBÜ'de)	498	24	16	9,340	8,5	38,2
19. Gün (YBÜ'de)	200	24	21	9,200	8,5	36,8

ni değerlendirememize rağmen, tanıyı NMS yönünde güçlendirmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisinin normal olarak değerlendirilmesi santral sinir sistemi kitleleri olasılığını, ayrıca sedimantasyon ve CRP düzeylerinin normal sınırlarda olması da enfeksiyon olasılığını azaltmıştır. Ayırıcı tanıda organik fosfor zehirlenmesi ve kokain kullanımı hastanın öyküsüne dayanarak dışlanmıştır.

Diamond ve Hayes tarafından bildirilen mental retarde, genç bir hastada flufenazin kullanımı sonrasında gelişen NMS olgusunda mental retardasyonun bir risk faktörü olabileceği, bu hastaların takiplerinin daha özenli yapılması gerektiği belirtilmektedir.¹⁴ Mental retardasyon zemininde gelişen psikotik tabloların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlara dikkat edilmelidir. Mental retardasyonlu hastalarda sadece klasik antipsikotikler değil, aynı zamanda atipik antipsikotik kullanıma bağlı NMS olguları da bildirilmiştir. Margolese ve Chouinard mental retardasyonlu olgularında olanzapin kullanımı sonrası ortaya çıkan NMS tablosu bildirmişlerdir.¹⁵ Bizim olgumuzun da mental retardasyon öyküsü bulunmaktadır ve psikotik hastalık tanısı nedeniyle olanzapin, risperidon ve lityum kullanmıştır.

Nöroleptik Malign Sendrom gelişen olgu bildirimlerinde WBC yüksekliği (12.000-18.000), CPK (1.000-8.000) düzeyinde artış, değişken kan basıncı düzeyleri ve 38.5° C ve üzerinde vücut ısısı bildirilmiştir.^{12,13,16-18} Bizim olgumuzda da 11 gün süreyle WBC yüksekliği, CPK seviyesinde artış, değişken kan basıncı düzeyleri ve vücut ısısında artış gözlenmiştir.

Nöroleptik Malign Sendrom geliştikten sonra nöroleptik ilaçlar hemen kesilmeli, hasta zaman kaybetmeden hastaneye yatırılmalı ve destekleyici tedaviye hemen başlanmalıdır.¹⁹ Olgumuzda hastaneye yatışının 4. gününde cilt altı amfizemi, pnömotoraks, pnömomediastinum gözlenmiştir. Solunum sıkıntısı gelişince olgumuz YBÜ' ye alınmıştır. Bronkopskopi ile trakea perforasyonu açısından değerlendirildi; pozitif bir bulguya rastlanılmadı. Hastamızda bu olayı tetikleyen etken bulunamadığı için spontan pnömotoraks olarak değerlendirildi. Sol hemitoraks su altı drenaj tüpü yerleştirildi.

Nöroleptik Malign Sendrom'un önemli komplikasyonları arasında renal yetmezlik, ciddi solunum sıkıntısı, kardiyovasküler sistem bozuklukları, epileptik nöbet ve dekübitis ülserleri yer almaktadır.^{19,20} Olgumuzda dekübitis ülseri gelişmemesi için sık aralarla pozisyonu değiştirildi, renal yetmezlik açısından idrar sondası takılarak saatlik idrar çıkışı ve santral venöz basınç izlenerek sıvı dengesi düzenlendi. Hastamızda pnömotoraks dışında bir başka komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç olarak mental retardasyonun NMS için olası bir risk faktörü olabileceği, bu nedenle mental retardasyon zemininde antipsikotik kullanma endikasyonu olan olguların daha iyi değerlendirilmesi, ilaç seçiminde daha dikkatli olunması, olası kötü tablonun önüne geçilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca NMS geliştikten sonra hastanın yoğun bakım ünitelerinde yakın takip altına alınması ve destekleyici tedaviye hemen başlanması, olası komplikasyonların önüne geçecek veya komplikasyonların erken fark edilerek gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [Neuroleptic drugs]. Yüksel N, editör. Psikofarmakoloji. 2. Baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2003. p.94-98, 682.
- [Neuroleptic malignant syndrome]. Yüksel N, Köroğlu E, editörler. Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1991. p.91-7.
- Hanft A, Eggleston CF, Bourgeois JA. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent after brief exposure to olanzapine. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14(3):481-7.
- Abu-Kishk I, Toledano M, Reis A, Daniel D, Berkovitch M. Neuroleptic malignant syndrome in a child treated with an atypical antipsychotic. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(6):921-5.
- Nakagawa M, Matsumura T, Kato D, Kishida I, Kawanishi C, Tamura K, et al. Neuroleptic malignant syndrome induced by perospirone. Int J Neuropsychopharmacol 2006;9(5):635-6.
- Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. Lancet 2000;355(9200):289-90.
- Gupta S, Racaniello AA. Neuroleptic malignant syndrome associated with amoxapine and lithium in an older adult. Ann Clin Psychiatry 2000;12(2):107-9.

8. Nachreiner R, Balledux J, Zieger M, Viegas O, Sood R. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide in a burn patient. *J Burn Care Res* 2006;27(2):237-41.
9. Mané A, Baeza I, Morer A, Lázaro ML, Bernardo M. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone in a male with early-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(6):844-5.
10. Stoudemire A, Luther JS. Neuroleptic malignant syndrome and neuroleptic-induced catatonia: differential diagnosis and treatment. *Int J Psychiatry Med* 1984;14(1):57-63.
11. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):255-9.
12. İşeri P, Selekler M. [Neuroleptic malignant syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(5):39-42.
13. Turan M, Kucur R. [Neuroleptic malignant syndrome with mental retardation: two cases]. *Klinik Psikiyatri* 2001;4(2):134-7.
14. Diamond JM, Hayes DD. A case of neuroleptic malignant syndrome in a mentally retarded adolescent. *J Adolesc Health Care* 1986;7(6):419-22.
15. Margolese HC, Chouinard G. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome with mental retardation. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1115-1116.
16. Margolese HC, Chouinard G. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome with mental retardation. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1115-6.
17. Özlem Orhan F, Zencirci B, Öksüz H, Bayır A, Karaaslan MF. [Development of neuroleptic malignant syndrome after addition of sertraline to the treatment: A case report]. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17(1):30-3.
18. Stanfield SC, Privette T. Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine therapy: a case report. *J Emerg Med* 2000;19(4):355-7.
19. Öksüz H, Şenoğlu N, İspir G, Doğan Z, Karaaslan F. [Progressive and fatal neuroleptic malignant syndrome: case report]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2008;6(1):52-5.
20. Herken H, Kaya N, Aşkın R, Kucur R. [Neuroleptic malignant syndrome: Five Case Report]. *Klinik Psikiyatri* 1998;1(2):120-4.
21. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50(1):18-25.