

Mental Retardasyonu Olan İki Kardeşte Nöroleptik Malign Sendrom

Abdurrahman Altındağ¹, Medaim Yanık¹, Melike Nebioğlu²

ÖZET:

Mental retardasyonu olan iki kardeşte nöroleptik malign sendrom

Antipsikotik ilaçlar mental retardasyonu olan kişilerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Nöroleptik malign sendrom (NMS) hayati tehlike oluşturan bir bozukluk olup, dopamin blokajı yapan antipsikotik ilaç kullanımı ile birliktedir. İlk kez, yüksek doz ve özellikle kas içi nöroleptik kullanan mental retardasyonu olan hastalar NMS gelişimi için daha yüksek risk altındadır. Bu yazıda mental retardasyonu olan iki kardeşte NMS olgusu bildirilmiştir. Yaşları 20 ve 29 olan her iki olguda da haloperidol tedavisi sonrası NMS belirti ve bulguları ortaya çıkmıştır. NMS tedavisinde; haloperidol kesildikten sonra hastaya destekleyici tedaviler uygulanmış olup her iki hastada da bromokriptin ve bir hastada klonazepam kullanılmıştır. İlk hasta belirtilerindeki düzelme ile 20 gün sonra taburcu edilirken, diğeri kardiyovasküler kollaps sonucu ölmüştür.

Anahtar sözcükler: nöroleptik malign sendrom, mental retardasyon, antipsikotik, haloperidol

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:150-153

ABSTRACT:

Neuroleptic malignant syndrome in two brothers with mental retardation

Antipsychotic drugs have been widely used in patients with mental retardation. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a life-threatening condition associated with dopaminergic blockage. Mentally retarded patients using intramuscular antipsychotic injections have a significantly higher risk of developing NMS. In this paper, NMS is reported in two brothers (ages 20 and 29) with mental retardation. Both cases had clinical manifestations of NMS including muscle rigidity, hyperreflexia, tremor, altered mental status, acute renal failure, elevated creatinine phosphokinase levels and autonomic instability after 3 weeks of haloperidol treatment. Haloperidol was discontinued in both patients and supportive treatment and bromocriptine was initiated. Clonazepam was also started in one of the patients. While the younger patient who used clonazepam was discharged from the hospital 20 days later, the older one died due to cardiovascular collapse.

Key words: neuroleptic malignant syndrome, mental retardation, antipsychotic, haloperidol

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:150-153

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaçların nadir görülen yan etkilerinden biridir. Sendrom şiddetli rijidite, titreme, ateş, bilinçlilik düzeyi değişiklikleri, otonomik disfonksiyon, yükselmiş serum kreatinin fosfokinaz (CPK) ve lökosit düzeyleri ile belirlidir. Şiddetli ve hayatı tehdit eden bir durumdur ve çoğunlukla akut olarak ortaya çıkar. Nöroleptik malign sendromun tanı ve tedavisi güç olabilir ve sonraki psikiyatrik tedavileri zorlaştırabilir (1). Haloperidol ve flufenazin bu sendroma en sık neden olarak bildirilen antipsikotik ilaçlardır (2,3).

NMS gelişimine yatkınlığı artırdığı öne sürülen çeşitli risk faktörleri vardır.

Dehidratasyon, daha önceden geçirilmiş NMS, organik beyin sendromu ya da önceki beyin hasarları, ekstrapiramidal bozukluklar (örneğin, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı), alkolizm ve demir eksikliği NMS'a yatkınlık oluşturduğu öne sürülen faktörlerden bazılarıdır. Antipsikotik ilaçların yüksek dozda kullanılması, kas içi uygulamalar, depo formların kullanılması, ekstrapiramidal belirtilerin yetersiz kontrolü ve başta litium olmak üzere ek ilaç tedavileri de NMS için olası risk faktörleridir (1,4,5).

Altta yatan tanı çoğunlukla şizofreni ya da duygudurum bozuklukları olmakla birlikte NMS, antipsikotik ilaçların kullanıldığı demans, deliryum, diğer psikotik bozukluklar ve mental retardasyon gibi durumlarda da ortaya çıkabilir (1). Literatürde mental retardasyonu olan-

¹Yardımcı Doçent, ²Araştırma Görevlisi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Şanlıurfa-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Altındağ, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD 63100 Şanlıurfa-Türkiye

Telefon / Phone: +90-414-312-8456/2319
Faks / Fax: +90-414-313-9615

Elektronik posta adresi / E-mail address: aaltindag@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Ağustos 2004 / August 12, 2004

larda NMS gelişimi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve çoğunluğu olgu sunumu şeklindedir (6-9).

Bu yazıda mental retardasyonu olan iki erkek kardeş eşzamanlı olarak gelişen NMS nedeniyle sendromun son bilgiler ışığında hatırlatılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Aileden alınan öyküye göre doğumsal zekâ geriliği olan üç erkek kardeş, köylerinde zaman zaman insanlara verdikleri rahatsızlıktan dolayı şikayet konusu olmuş, savcılık kanalıyla bir ruh sağlığı hastanesine yatışları yapılmış. Hastaneye yatışlarının onuncu gününde kardeşlerden birinin ölmesi üzerine ailenin isteği ile diğer iki kardeş hastaneden taburcu edilmişler.

Hastaları tedavi eden psikiyatri uzmanından alınan bilgiler ve dosya incelemesi sonucunda, ölen kardeş Ö'nün 29 yaşında, erkek ve orta düzeyde mental retard olduğu saptandı. Hastaya gösterdiği davranış bozuklukları ve eksitasyon nedeniyle kas içi haloperidol 20 mg/gün, biperiden 6 mg/gün, klorpromazin 50 mg/gün tedavi uygulandığı belirlendi. Hastanın tecrit odasında izlendiği ve ölüm nedeninin aspirasyon olduğu bildirildi. Hasta dosyasından ve hastane kayıtlarından laboratuvar bulgularına ulaşılamadı.

Olgu 1

M., 20 yaşında, erkek, orta düzeyde mental retardasyonu dışında başka bir psikiyatrik bozukluk ya da psikiyatrik tedavi öyküsü yok. Ruh Sağlığı Hastanesi'nde antipsikotik tedavisine başlanmış, 10 gün süreyle kas içi haloperidol 20 mg/gün ve biperiden 6 mg/gün, klorpromazin 50 mg/gün uygulanmış. Haloperidol ve biperiden aynı dozda ve tablet formunda reçete edilerek taburcu edilmiş. Yaklaşık üç gün önce başlayıp artan ateş, terleme, titreme, kasılma şikayetleri ile taburcu edildikten 12 gün sonra hastanemiz acil servisine yakınları tarafından getirildi.

Fizik muayenesinde ateş 38.8°C, nabız 80/dk., kan basıncı 110/70 mm/Hg, şiddetli kas rijiditesi, aşırı terleme, titreme, bilinçte dalgalanmalar ve üç gündür devam eden idrar retansiyonu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde, CPK 9889 U/L, LDH 893 U/L, üre 37 mg/dL, AST 293 U/L, ALT 132 U/L, lökosit 11.100/mm³ olarak saptandı. Beyin tomografisi ve elektroensefalo-

grafisinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

Nöroleptik malign sendrom tanısı alan hasta yoğun bakıma alınarak tedavisine başlandı. Antipsikotik ilaçlar kesildi. Sıvı replasmanı intravenöz 4000 cc/gün olarak başlatıldı. Günde üç kez soğuk uygulama yapıldı. Dopamin agonisti olarak bromokriptin 7.5 mg/gün, üçe bölünmüş dozda başlandı ve ikinci günde ilaç dozu 15 mg/gün'e çıkarıldı. Şiddetli ajitasyonu yatıştırmak için klonazepam 2 mg/gün uygulandı. Hasta oral gıda alamadığından nazogastrik sonda ile beslenmeye alındı. Uygun postürü sağlamak ve kontraktürleri önlemek amacıyla fizyoterapist tarafından pasif egzersizler yaptırıldı. Hasta tedavinin on üçüncü gününde jeneralize tonik-klonik bir nöbet geçirdi. Nöroloji uzmanının önerisi ile valproik asit 500 mg/gün başlandı ve üç gün sonra 1000 mg/gün'e çıkıldı.

Laboratuvar tetkikleri günlük olarak yapıldı. CPK ikinci günden itibaren (6677 U/L) azalarak on birinci günde normal düzeye (124 U/L) indi. Hastanın taburcu edildiği yirminci günde tüm laboratuvar tetkikleri normal, hafif şiddette kas rijiditesi dışında fiziksel belirtiler ortadan kalkmıştı. Hastanın otuzuncu günde yapılan kontrolünde kas rijiditesi de kalmamıştı. Bromokriptin kesildi, valproik asit tedavisine altı ay süreyle 1000 mg/gün dozda devam edilmesine karar verildi.

Olgu 2

Ö., 29 yaşında, erkek, ağır düzeyde mental retardasyonu mevcut. Birinci olgunun ağabeyi. Ek bir psikiyatrik bozukluk ya da psikiyatrik tedavi öyküsü yok. Ruh Sağlığı Hastanesi'nde antipsikotik ilaç tedavisine başlanmış. Kas içi haloperidol 20 mg/gün ve biperiden 6 mg/gün, klorpromazin 50 mg/gün uygulanmış. Haloperidol ve biperiden aynı dozda, tablet formunda reçete edilerek taburcu edilmiş. Yaklaşık 10 gün önce başlayan terleme, yüksek ateş, kasılma, yutma güçlüğü şikayetleriyle, taburcu edildikten 19 gün sonra hastanemiz acil servisine yakınları tarafından getirildi.

Hastanın fizik muayenesinde ateş 39.1°C, nabız 88/dk., kan basıncı 120/70 mm/Hg, şiddetli kas rijiditesi, aşırı terleme, titreme, konfüzyon, yutma güçlüğü, akciğerlerde dinlemekle kaba raller, dispneik solunum, idrar retansiyonu saptandı. Hastanın kan basıncı stabil değildi, sistolik kan basıncı 60 mm/Hg' seviyesine kadar düştü. Laboratuvar tetkiklerinde, CPK 3041 U/L, LDH

1183 U/L, üre 118 mg/dL, AST 250 U/L, ALT 94 U/L, lökosit 9.100/mm³ olarak saptandı.

Hasta NMS tanısıyla yoğun bakıma yatırılarak tedavisine başlandı. Antipsikotik ilaçlar kesildi. Sıvı replasmanı intravenöz 4000 cc/gün olarak başlatıldı. Dopamin agonisti olarak bromokriptin 7.5 mg/gün ve üçe bölünmüş dozda başlandı. Hastanın kan basıncındaki düşme yapılan tüm tedavilere rağmen kontrol edilemedi. Hasta yoğun bakıma alındıktan bir saat sonra şok tablosu gelişti, kardiovasküler kollaps ve ölüm meydana geldi.

Tartışma

NMS hayati tehlike oluşturan bir durum olup, nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik reseptörlerin blokajına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Dopaminerjik reseptör blokajının antipsikotik kullanımına bağlı olarak sıklıkla karşılaşılan titreme, bradikinezi, kas rijiditesi gibi ekstrapiramidal belirtilerin kaynağını oluşturduğuna inanılmaktadır. Haloperidol D2 reseptör afinitesi yüksek, sıklıkla ekstrapiramidal yan etkilere neden olan klasik bir antipsikotik ilaçtır (10).

NMS'a bağlı ölüm riski %10-30 arasında değişmekte olup, en sık ölüm nedenleri disritmi, akciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ya da kardiovasküler kollapstır (11). Organik mental bozukluğu olan hastalarda NMS'a bağlı ölüm riski diğer psikotik hastalara göre daha yüksektir (12). Yutma gücünün bilinçlilik düzeyindeki dalgalanmalar ile birlikte olunca aspirasyon ve pnömoniye neden olabilmekte ve hastalar entübasyona ve solunum desteğine ihtiyaç duyabilmektedir (1). Elimizde yeterli veri olmamakla birlikte, ruh sağlığı hastanesinde aspirasyon sonucu ölen olguda, disfaji ve aspirasyonun NMS'a bağlı olabileceği ihtimali akla gelmektedir.

İki olguda NMS belirtileri yaklaşık olarak eşzamanlı başladığı halde ikinci olgunun tedaviye daha geç dönemde getirilmesi, ikinci olgunun mental retardasyonunun daha ağır olması ve aileye daha fazla yük olması nedeniyle aile tarafından ihmal edilmesine bağlanabilir. İkinci olgunun kaybedilmesinde hastanın çok daha geç dönemde, daha ağır belirti ve bulgularla gelmesi önemli bir rol oynadı. Hastanın gecikmiş başvurusu; mental retardasyonu olan çocuk ve ergenlerin ihmal ve kötüye kullanımının sık rastlanan bir durum olduğunu bildiren Ammerman ve arkadaşlarını (13) destekleyen bir durumdur.

NMS tedavisinde sıvı replasmanı, kan basıncını stabil hale getirmek için vazopressör ajanların uygulanması, elektrolit dengesinin sağlanması, soğuk uygulama ve ateş düşürücüler önem taşımaktadır. Dantrolen ve diazepam gibi kas gevşeticiler, dopamin agonistleri, ajitasyonu azaltmak için benzodiazepinler, antiparkinsoniyen ilaçlar tedavide kullanılabilir (14). Elektrokonyülsif tedavi (EKT) diğer bir etkili tedavi seçeneğidir (15).

Aynı aileden birden fazla olgu bildirimleri olmakla birlikte (16,17), NMS için genetik geçiş riski klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (1). Dopamin D(2) reseptör geninin Taq1 A polimorfizminin NMS gelişimine yatkınlığı artırdığı bildirilmiş (18), ancak bu bulgu sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır (19,20). Iwahashi ve arkadaşları (21) CYP2D6 geninin HhaI polimorfizminin NMS gelişimi için yararlı bir moleküler belirteç olmadığını bildirmiştir. Hastanemizde genetik tanı laboratuvarı olmaması ve hasta yakınlarının kendi imkanlarıyla bir başka laboratuvarı genetik analiz yaptırma imkanları olmaması nedeniyle, sunulan olgular için böyle bir inceleme yapılamamıştır.

Mental retardasyonu olan hastalarda psikotrop ilaç kullanımı oldukça yaygındır ve toplumun en fazla ilaç tedavisi uygulanan gruplarından birini oluştururlar. Bu hastaların önemli bir kısmına tanılarına uygun olmayan psikotrop ilaçlar uygulanmaktadır. Mental retardasyon olan hastalarda en yaygın ilaç kullanımı nedenlerinden biri davranış bozukluklarıdır (22). Viejo ve arkadaşları (23) mental retardasyon varlığının özellikle ilk defa, yüksek dozda ve kas içi uygulamalarda, antipsikotik kullanan hastalarda NMS gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Yaz aylarında hava sıcaklığının artmasına bağlı olarak artan sıvı kayıpları nedeniyle, öğrenme gücünün olan hastalarda NMS gelişme riskinin arttığı öne sürülmüştür (7).

Mental retardasyonu olan hastalarda bildirilen NMS olgularının çoğunluğu tipik antipsikotiklere bağlı olmakla birlikte, atipik antipsikotik ilaçlar da bu hasta grubunda NMS'a neden olabilmektedir. Klozapin (24), risperidon (25,26) ve olanzapin (8) kullanımına bağlı NMS olguları bildirilmiştir.

Sonuç olarak, ilk defa, kas içi ve yüksek dozda antipsikotik ilaç kullanan hastalarda mental retardasyon varlığı, NMS oluşumu için bir risk faktörüdür. Bu nedenle mental retardasyonu olan hastalarda gereksiz, uygunsuz ve yan etki riski yüksek antipsikotik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1163-1172
2. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79-83
3. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-1145
4. Harsch HH. Neuroleptic malignant syndrome: physiological and laboratory findings in a series of nine cases. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 328-333
5. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 914-918
6. Bambrick M, Wilson D. Recurrent neuroleptic malignant syndrome in a man with mild mental handicap. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36: 377-381
7. Fitzgerald B, Middleton JK, Cooper SA. Adverse effects of summer amongst people with learning disabilities: neuroleptic malignant syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41: 273-277
8. Margolese HC, Chouinard G. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome with mental retardation. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1115-1116
9. Boyd RD. Neuroleptic malignant syndrome and mental retardation: review and analysis of 29 cases. *Am J Ment Retard* 1993; 98: 143-155
10. Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [¹²³I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 42-49
11. Rasmussen KG. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1639-1640
12. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 18-25
13. Ammerman RT, Hersen M, van Hasselt VB, Lubetsky MJ, Sieck WR. Maltreatment in psychiatrically hospitalized children and adolescents with developmental disabilities: prevalence and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 567-576
14. Schneider SM. Neuroleptic malignant syndrome: controversies in treatment. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 360-362
15. Önder ME, Şahin AR, Fidaner H, Tan D. Nöroleptik malign sendrom tedavisinde elektrokonvülfiz tedavi. *Türk Psikiyatr Derg* 1990; 1: 203-204
16. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 1991; 158: 850-853
17. Hosty G. Neuroleptic malignant syndrome in two sisters. *Irish J Psychol Med* 1992; 9: 122-123
18. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A, Koshiro K, Kaneko S. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1714-1716
19. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, Sugiyama N, Suzuki K, Yamada Y, Kosaka K. Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 55-57
20. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 293-298
21. Iwahashi K, Yoshihara E, Nakamura K, Ameno K, Watanabe M, Tsuneoka Y, Ichikawa Y, Igarashi K. CYP2D6 HhaI genotype and the neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 33-37
22. Nottestad JA, Linaker OM. Psychotropic drug use among people with intellectual disability before and after deinstitutionalization. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 464-471
23. Viejo LF, Morales V, Punal P, Perez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 45-49
24. Brown TM. Clozapine, neuroleptic malignant syndrome, and pancerebellar syndrome. *Psychosomatics* 1999; 40: 518-520
25. Vercammen L, Buyse GM, Proost JE, Van Hove JL. Neuroleptic malignant syndrome in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis associated with low-dose risperidone therapy. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 611-612
26. Levin GM, Lazowick AL, Powell HS. Neuroleptic malignant syndrome with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 192-193