

Nöroleptik Malign Sendrom: Tedaviye Sertralin Eklenmesi Sonrası Ortaya Çıkan bir Olgunun Sunumu

F. Özlem Orhan¹, Beyazıt Zencirci², Hafize Öksüz², Ali Bayır¹, M. Fatih Karaaslan¹

ÖZET:

Nöroleptik malign sendrom: Tedaviye sertralin eklenmesi sonrası ortaya çıkan bir olgunun sunumu

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik tedavinin nadir ve hayati tehlike oluşturan bir komplikasyondur. Santral sinir sisteminde dopaminerjik blokaj sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Klinik, kas rijiditesi, hipertermi, otonomik disfonksiyon ve zayıflamış mental durum gibi temel özellikleri içerir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi doğrudan dopaminerjik sistem üzerinde etkisi bulunmayan ilaçların kullanımı sırasında da NMS tablosu gelişebilmektedir. Bu durumun SSRI'ların, santral serotonin düzeyini artırarak, göreceli bir hipodopaminerjik duruma yol açmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu makalede, 18 yıllık bipolar bozukluğu olan 37 yaşındaki kadın hastada klorpromazin, risperidon, lityum ve valproat kullanılmakta iken tedaviye sertralin eklenmesinden sonra ortaya çıkan NMS olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Nöroleptik malign sendrom, çoklu ilaç kullanımı, sertralin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:30-33

ABSTRACT:

Development of neuroleptic malignant syndrome after addition of sertraline to the treatment: A case report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS), is a rare and potentially fatal complication of antipsychotic medication. NMS is believed to result from dopaminergic blockade in the central nervous system. Cardinal clinical features are muscular rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction, and altered mental status. NMS may occur during the treatment with the drugs like selective serotonin reuptake Inhibitors (SSRI) that has no direct effect on the dopaminergic system. This situation may be explained through a mechanism in which SSRI may increase central serotonin levels that may lead to a relative central hypodopaminergic state. In this case report we present the manifestation of NMS in 37 years old woman with bipolar disorder, after addition of sertraline to chlorpromazine, risperidone, lithium and valproate treatment.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, polypharmacy, sertraline

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:30-33

GİRİŞ

İlk kez Ayd tarafından 1956'da farkına varılan, ancak Delay ve Deniker tarafından 1960'da tanımlanan nöroleptik malign sendrom (NMS) (1); antipsikotik tedavinin nadir görülen fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur (2). Görülme sıklığı çeşitli yayınlarda %0.02-3.20 arasında değişmektedir. Mortalitesi %55 gibi yüksek olmakla birlikte, günümüzde erken tanı ve bakım ile ciddi olgularda bile ölüm engellenebilmektedir (3). Sendrom ateş, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyonla birlikte; mental durumda değişiklik, artmış kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ve beyaz küre sayısı ile karakterizedir (4).

NMS'un patogenezinde; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotala-

mik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir (5,6). Son zamanlarda, dopamin blokajı yanısıra serotonin, norepinefrin, GABA ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogeneizde yer aldığı ileri sürülmektedir (3,7). NMS'a yakınlık açısından genetiğin de rol oynayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (8).

NMS, hem yüksek hem de düşük potensli antipsikotiklere bağlı olarak gelişebilir (9). Başlangıçta atipik antipsikotiklerin NMS açısından daha az risk taşıdığı düşünülmektedir, son yıllarda bu ilaçların yaygın olarak kullanımıyla birlikte, atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS olgu sayısı da artmaktadır (10-12). seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'ne (13) bağlı NMS olgu sunumları da bildiril-

KSÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri AD¹, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD²

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
F. Özlem Orhan, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Yörük Selim Mah. Hastane Caddesi, No: 32 Merkez, 46050 Kahramanmaraş-Türkiye

Telefon / Phone: +90-344-221-2348/370

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

Kabul tarihi / Date of acceptance:
18 Nisan 2006 / April 18, 2006

mekte ve gelişen tablonun, serotoninin ekstrapiramidal dopamin aktivitesini inhibe etmesine bağlı olabileceği öne sürülmektedir (14-17).

Bu makalede, farklı ilaçların kombinasyonu şeklindeki tedavisi sürdürülen bir bipolar bozukluk olgusunda sertralin eklenmesinden sonra ortaya çıkan NMS tablosunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Otuzyedi yaşında, evli, bir çocuklu, lise mezunu, bakan hasta iki gün içinde gelişen ve gittikçe şiddetlenen yutma güçlüğü, ateş, aşırı terleme, boyun kaslarında daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın gerginlik, hareketlerde yavaşlama, ayakta duramama ve idrar kaçırma şikayetleri ile acil servise başvurdu.

Ondokuz yaşında başlayan ve her yıl bahar aylarında ortaya çıkan yaklaşık yirmi günlük mani episodlarını, bir iki ay kadar süren depresif episodlar takip etmekteymiş. Manik episodlarda aşırı para harcama ve çevreye karşı düşmanlık; depresif episodlarda ise keyifsizlik, konuşmama, hareketlerde yavaşlama ve ölüm düşünceleri ön plandaymış. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen olgu iki kez hastanede yatarak tedavi görmüş. Bugüne kadar başka bir fiziksel rahatsızlık yaşamamış. Bir erkek kardeşi de bipolar bozukluk tanısı almış. Son üç yıldır düzenli olarak lityum (900 mg/gün) kullanmakta iken, altı ay önce manik belirtilerin başlaması üzerine tedaviye valproat (1000 mg/gün), klorpromazin (100 mg/gün) ve risperidon (4 mg/gün) eklenmiş. Son iki ay içinde depresif belirtilerin gelişmesi üzerine mevcut tedaviye sertralin (50 mg/gün) de ilave edilmiş.

Fizik muayenesinde, ateş: 37.80C, nabız: 100 vuru/dk, T.A: 100/60 mmHg olarak ölçüldü. Diaforez ve idrar inkontinansı dışında herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmadı. Nörolojik muayenesinde, konfüzyon ve üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere bilateral yaygın rijidite ve akinezi tespit edildi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 15.500/mm³, nötrofil 13.100/mm³ (sola kayma), CPK: 3176 U/L (N:0-232), AST: 63 U/L (N:15-37), ALT: 90 U/L (30-65) olarak saptandı. Diğer patolojileri ekarte etmek için çekilen elektrokardiyografi (EKG) ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Acil serviste nöroleptik malign sendrom ön tanısı alan olgunun yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi uygun bulundu.

Yoğun Bakım Ünitesinde rutin monitorizasyon uygulanan olgunun, kullanmakta olduğu tüm ilaçları kesildi, periferik soğuk uygulamasına ve maske ile oksijen (2-4 l/dk) verilmesine başlandı. Düzenli aralıklarla kan gazı ve biyokimya incelemeleri yapıldı. Hemen bromokriptin (7.5 mg/gün) tedavisine başlandı ve iki gün sonra olguda ajitasyon gelişmesi üzerine tedavisine midazolam infüzyonu (2-3 mg/saat) eklendi. Kan CPK düzeyi beşinci günden itibaren normale dönerken, AST ve ALT değerleri yükseldi (AST: 103 U/L, ALT: 254 U/L). Yoğun Bakım ünitesinde NMS'e bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin sekiz gün takip edilen olgunun; yutma güçlüğü'nün kaybolması ve oral beslenmeye başlaması, kaslardaki gerginliğinin düzelmesi ve daha sonraki günlerde normal değerlere inen AST ve ALT yüksekliği dışında, diğer laboratuvar değerlerinin normal sınırlara dönmesi üzerine Psikiyatri servisine alındı ve yatışının dokuzuncu gününde taburcu edildi. Bromokriptin tedavisine 14 gün devam edildikten sonra kesildi. Taburcu olurken olgunun mevcut bipolar bozukluğu tedavisi, valproat (1000 mg/gün) ve lityum (900 mg/gün) şeklinde düzenlendi ve daha sonraki poliklinik takipleri sırasında manik belirtilerin gelişmesi üzerine tedavisine olanzapin (10 mg/gün) eklendi ve valproat dozu artırıldı (1500 mg/gün). Tedavinin yeniden düzenlenmesinden sonra herhangi bir yan etki gelişmeyen olgunun biyokimya incelemeleri ile lityum ve valproat kan düzeyleri de normal olarak değerlendirildi. Olgunun halen poliklinik takipleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

NMS; büyük çoğunlukla antipsikotik ilaç kullanımını takip eden ilk 10 gün içinde olmakla birlikte, tedavinin herhangi bir aşamasında kullanılan kullanım süresinden ve dozundan bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir (6,18-20). Olgumuzda; 3 yıllık lityum, 6 aylık klorpromazin ve risperidon tedavisine, 2 ay önce sertralin eklenmesinden sonra NMS gelişmiş olması bu verileri destekler niteliktedir.

NMS ve serotonin sendromunun birçok ortak belirtisi olduğundan ayırıcı tanıda serotonin sendromunu düşünmek gerekir. Her iki sendromda da ateş, mental durumda değişiklik, nöromusküler anormallikler, lökositoz, artmış kreatin fosfokinaz ve transaminaz yük-

seklği olabilir. Ancak NMS'li hastalarda ateşin daha yüksek ve ekstrapiramidal etkilerin daha belirgin, buna karşılık serotonin sendromunda ise miyoklonus ve gastrointestinal fonksiyon bozukluklarının daha ön planda olduğu bildirilmektedir (21). Olgumuzda tablonun ani başlangıç göstermemesi, diyare ve ajitasyon semptomlarının olmaması, myoklonus, hiperrefleksi ve pupil dilatasyonu tespit edilmemesi; buna karşılık disfaji, inkontinans, akinezi ve rijiditenin olması tanıyı NMS yönünde kuvvetlendirmiştir. Ayrıca lityum toksisitesi yönünden değerlendirdiğimizde olgumuzda; kas rijiditesi, hipertoni ve konfüzyon görülmekle birlikte, lityum toksisitesinde rastlanılan tremor, hiperrefleksi, ajitasyon, ataksi, nöbet, myoklonus, fotofobi ve EKG değişikliklerinin bulunmaması kan seviyesini ölçemiyor olmamıza rağmen tanıyı NMS yönünde kuvvetlendirmiştir (22).

NMS daha çok antipsikotik tedavinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmasına rağmen son yıllarda fluoksetin (13), paroksetin (23-25), fluvoksamin (26) gibi SSRI antidepressanların kullanımına bağlı gelişen NMS olguları bildirilmektedir. SSRI'lar, santral serotonin düzeyini artırır, bu da dopamin/serotonin oranında den-

gesizliğe ve göreceli bir hipodopaminerjik duruma yol açabilir. Bu hipotez, çeşitli ekstrapiramidal motor bozukluklarla ilgili hayvan çalışmalarının sonuçları ile desteklenmektedir (27).

Literatürü taradığımızda sertralin ile ilgili bir NMS olgusuna rastlayabildik, ancak bu olguda NMS ile serotonin sendromu arasında kesin ayırıcı tanının yapılamadığı belirtilmektedir (28). Olgumuzda gelişen NMS tablosuna, yukarıda olası mekanizması açıklanan göreceli santral dopaminerjik azalmanın neden olabileceği düşüncesindeyiz. Bu sonuca ilaç etkileşiminin yol açmış olabileceği de akla gelebilir. Risperidon ve sertralin etkileşimiyle ilgili bir çalışmada, sertralinin 150 mg/gün dozundan sonra plazma risperidon düzeyini artırabileceği bildirilmiştir (29). Olgumuzda sertralin dozu böyle bir etkileşime yol açabilecek düzeyde değildir. Ayrıca lityumun risperidon ve klorpromazinin etkisini artırabileceği de bilinmektedir. Ancak uzun süre sertralin dışındaki ilaçların birarada kullanılmalarına rağmen NMS bulgusu olmaması bu ihtimalin de olgumuz için zayıf olduğunu düşündürmüştür. Biz bu tür olgulara ait bilgilerin artmasıyla konunun daha iyi aydınlanacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar:

- Védie C, Poinso F, Hemmi F, Rivet B. Major symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 334-337
- Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behav Neurol* 2005;16: 9-13
- 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
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1163-1172
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77:185-202
- Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 219-228
- Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 169-180
- Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, Suzuki K, Hirayasu Y. CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: Preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 504-507
- M Yumru, HA Savaş, E Savaş. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri* 2005; 7:126-128
- Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 650-659
- Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003; 169: 439-442
- Saka MC, Can S, Özgüven HD, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005; 1:58-66
- Halman M, Goldbloom DS. Fluoxetine and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1990; 15: 518-521
- Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1481-1489
- Assion H, Heinemann F, Laux G. Antidepressants and neuroleptic malignant syndrome. *Eur Neuropsychopharmacology* 1995; 5: 293
- Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, Vidailhet P, Sterck R, Andreoli A, Beyenburg S. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1064-1068

17. A Yıldız, AS Gönül, L Tamam. Antidepresanların etki mekanizmaları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12:194-200
18. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Biol Psychiatry 1998; 44: 378-381
19. Gonner F, Baumgartner R, Schupbach D, Merlo MC. Neuroleptic malignant syndrome during low dosed neuroleptic medication in first-episode psychosis: a case report. Psychopharmacology 1999; 144: 416-8.
20. Herken H , Kaya N, Aşkın R, Kucur R. Nöroleptik Malign Sendrom: 5 Olgu. Klinik Psikiyatri Dergisi 1998; 1:120-124
21. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. Emerg Med Clin North Am 2000; 18:317-325
22. Yüksel N. Psikofarmakoloji. 2.Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:682
23. Heinemann F, Assion HJ, Hermes G, Ehrlich M. Paroxetine-induced neuroleptic malignant syndrome. Nervenarzt, 1997; 68: 664-666
24. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappa DA, Katritsis DE, Christodoulou GN. Neuroleptic malignant syndrome after addition of paroxetine to olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 671-672
25. Shad MU, Preskorn SH. Pharmacodynamic and pharmacokinetic factors in a case of neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol 1998; 18: 346-347
26. Matsumoto R, Kitabayashi Y, Nakatomi Y, Tsuchida H, Fukui K. Neuroleptic malignant syndrome induced by quetiapine and fluvoxamine. Am J Psychiatry 2005;162: 812
27. Assion HJ, Heinemann F, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998; 248: 231-239
28. Lopez Gaston OD, Wierzbinsky S, Lopez Gaston RS, Resnik S, Pardomenico S, Jorge M. Sertraline. Adverse effects due to the superposition of serotonic and malignant neuroleptic syndromes. Medicina (B Aires) 2000; 60: 241-244
29. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccali R, Ancione M, Madaia A. Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. Ther Drug Monit 2004; 26: 386-390