

Primidon ve Nöroleptik Malign Sendrom; Olgu Sunumu

Seden Demirci¹, Süleyman Kutluhan², Kadir Demirci³, Arif Demirdaş³

¹Yrd. Doç. Dr., ²Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta-Türkiye
³Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Seden Demirci,
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta-Türkiye
E-posta / E-mail: sdnemirci@yahoo.com.tr, sedendemirci@sdu.edu.tr
Telefon / Phone: +90 246 211 9276 Faks / Fax: +90-246-211-2830
Geliş tarihi / Date of receipt: 04 Eylül 2014 / September 04, 2014
Kabul tarihi / Date of acceptance: 09 Ekim 2014 / October 09, 2014

ÖZET:

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik ilaçlarla tedavi sırasında görülen, nadir fakat hayatı tehlike oluşturabilen bir komplikasyondur. NMS'nin klinik özellikleri kas rijiditesi, ateş, otonomik düzensizlikler, bilinç değişiklikleri ve yüksek kreatin fosfokinaz (CPK)düzeyidir. Primidon esansiyel tremor tedavisinde de kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Primidon antipsikotikler gibi birçok ilaçla etkileşime girebilir. Bu yazı 49 yaşında bir hastada primidonun ani kesilmesi sonrasında ortaya çıkan NMS tablosu sunmaktadır.

Anahtar sözcükler: nöroleptik malign sendrom, primidon, şizofreni

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):32-34

ABSTRACT:

Primidone and neuroleptic malignant syndrome; a case report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially fatal complication of treatment with antipsychotic drugs. Clinical features of NMS are muscle rigidity, hyperpyrexia, autonomic instability, mental status changes, and high level of creatine phosphokinase. Primidone is an antiepileptic drug and also used for the treatment of essential tremor. It may interact with many drugs such as antipsychotics. This report presents a 49-year-old patient who developed NMS following the abrupt discontinuation of primidone.

Key words: neuroleptic malignant syndrome, primidone, schizophrenia

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):32-34

GİRİŞ

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ilk kez 1960 yılında Delay ve ark. tarafından haloperidol ile ilişkili olarak tanımlanmıştır.¹ NMS, santral dopaminerjik sistemi etkileyen ilaçların, en sık antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan nadir fakat hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur.² Antipsikotik ilaç alan hastalarda görülme sıklığı %0,02-3 arasında değişmektedir.³ NMS, kas rijiditesi, ateş, otonomik düzensizlikler, bilinç değişiklikleri ve yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile karakterizedir.⁴

NMS'nin patogenezi kesin olarak bilinmemesine rağmen; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nükleustaki dopamin (D₂) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda, dopamin blokajı ile birlikte serotonin, nörepinefrin, GABA ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da

patogeneziye yer aldığı ileri sürülmektedir.^{5,6}

NMS, genellikle tipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmasına rağmen, atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS olguları da artmaktadır.⁶ NMS, antipsikotik ilacın doz kontrolünün iyi yapılmaması, ajitasyon, fiziksel kısıtlama, malnutrisyon, serum demir miktarının azalmış olması, dehidratasyon, santral sinir sisteminde dopamin ve dopamin reseptörlerinde anormal fonksiyon gibi bazı durumlarla ilişkili olabilir.⁷

Bu yazıda, çoklu ilaç kullanımı olan bir şizofreni olgusunda tremor nedeniyle tedaviye eklenen primidonun ani kesilmesi sonrası ortaya çıkan NMS olgusu sunulmuştur.

OLGU

Kırk dokuz yaşında kadın hasta bilinç değişikliği ile acil servise getirildi. On sekiz yıldır şizofreni tanısı olan

hasta iki yıldır düzenli olarak sodyum valproat 1000 mg/gün, risperidon 2 mg/gün, risperidon depo 50 mg intramusküler (ayda iki kez, son uygulama on gün önce), amisülpirid 800 mg/gün, biperiden 4 mg/gün tedavisini kullanmaktaydı. İki hafta önce her iki elde tremor nedeniyle hastanemiz dışında bir merkezde tedaviye antiepileptik bir ilaç olan primidon eklenmiş ve yedinci günde 500 mg/gün dozuna arttırılmıştı. Sersemlik ve baş dönmesi yan etkileri nedeniyle acil başvurusundan üç gün önce primidon kullanımını aniden bırakan hastada bir gündür bilinç değişikliği olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenede genel durumu kötü olan hastanın yoğun terlemesi vardı. Kan basıncı 80/50 mmHg, nabız 80/dk, ateş: 36,5°C, solunum sayısı 28/dk, O₂ saturasyonu %95 idi. Nörolojik muayenede bilinci konfüze, kooperasyonu kısıtlı, oryantasyonu yoktu. Bilateral tüm ekstremitelerde rijiditesi mevcuttu.

Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri, üre, BUN, kreatinin, serum protein düzeyleri normaldi. CPK değeri 472 U/L (N:0-145), aspartat transaminaz 62 U/L (N:0-31), alanin transaminaz 50 U/L (N:0-34), valproik asit düzeyi 37,2 ug/ml (N:50-100) idi. Tam kan sayımında beyaz küre 3400/µl, hemoglobin 13,2 g/dl ve platelet 15000/µl idi. Tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki, C-reaktif protein normaldi. Kan amonyak seviyesi normal sınırlardaydı. Elektrokardiyogram, akciğer grafisi ve beyin bilgisayarlı tomografisi normaldi. Sol kolda platini mevcut olan hastaya beyin manyetik rezonans görüntüleme yapılamadı. Periferik yaymada atipik hücre yoktu, nötropeni ve trombositopeni ile uyumluydu. Acil serviste NMS ön tanısı konularak hasta yoğun bakıma yatırıldı. Monitorize edilip intravenöz hidrasyonu sağlanarak sıvı ve elektrolit dengesi sağlandı. Kullanmakta olduğu antipsikotik tedaviler kesildi. Hastaya trombosit aferezi verilip platelet sayısı arttırılarak santal sinir sistemi enfeksiyonunu dışlamak amacıyla lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının direk bakısında özellik yoktu, biyokimyasal incelemesi normal, Herpes simplex polimeraz zincir reaksiyonu negatif olarak saptandı ve kültürde üreme saptanmadı. Elektroensefalografi (EEG) yaygın ensefalopati ile uyumluydu, epileptik aktivite izlenmedi. Yatışından bir gün sonra 40°C ateşi olan hastaya periferik soğuk uygulama ve

antipiretik tedavi başlandı. Hastanın muayenesinde enfeksiyonu düşündürecek bulgu saptanmadı. Sachdev NMS skoru 14 (ekstrapiramidal yen etki 4, otonomik instabilite 3, bilinç değişikliği 5 ve laboratuvar bulguları 2 puan) saptandı.⁸ Solunum sıkıntısı olması üzerine entübe edilerek takip edilmeye başlandı. Düzenli olarak tam kan sayımı, biyokimya ve kan gazı takipleri yapıldı. Kontrol beyin bilgisayarlı tomografide patoloji izlenmedi. Takibinin yedinci gününde CPK düzeyi tamamen normale döndü ve rijiditesi belirgin düzeldi. İzleminde tabloya pnömoni eklenmesi üzerine tedavisi düzenlendi. Hasta ile kooperasyon kurulmaya başlandı ve spontan solunumu olan hasta ekstübe edildi, oral alımı sağlandı. Kontrol EEG normaldi. Yirmi gün sonra tam kan sayımı tetkikinde beyaz küre, hemoglobin, platelet değerleri normal düzeye geldi. Genel durumu düzelen hasta, psikiyatri tarafından düşük dozda düşük potensli oral atipik antipsikotik tedavi başlanarak taburcu edildi. Sekiz aylık takip muayenelerinde NMS izlenmedi.

TARTIŞMA

NMS tanısı büyük ölçüde klinik öykü ile ve spesifik klinik bulguların varlığı ile konur. NMS kriterlerinde ateş, rijidite ve CPK yüksekliği majör; taşikardi, anormal kan basıncı, takipne, bilinç değişikliği, terleme ve lökositöz minör belirtilerdir. Klinik öykü ile destekleniyor ve üç majör veya iki majör belirtiyeye ek dört minör belirti mevcutsa yüksek olasılıkla NMS tanısı düşünülmesi önerilmektedir.⁹ Bizim olgumuz iki majör (rijidite, CPK yüksekliği) ve dört minör (bilinç değişikliği, hipotansiyon, takipne, terleme) kriteri karşıladığı için NMS olarak düşünüldü.

NMS tedavisinde genel yaklaşım, antipsikotik tedavinin kesilmesi ve yaşamsal işlevleri destekleyici ve komplikasyonları giderici tedavi (hidrasyon, antipiretiklerle ateşin kontrol altına alınması ve periferik soğutma) başlanmasıdır. Biz de hastamızın hızlı bir şekilde antipsikotik tedavisini kesip genel destek tedavisini uyguladık. NMS tedavisinde, bromokriptin, dantrolen, amantadin gibi ilaçlar da kullanılabilir.¹⁰ NMS, antipsikotik ilaç kullanımının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Antipsikotik ilaçların parenteral

uygulanması NMS için bir risk faktörüdür.⁷ Hastanın kullandığı antipsikotik ilacın potensi, dozu, arttırılma hızı, ilacın D₂ reseptörlerini bloke etme gücü NMS görülme sıklığını etkilemektedir.¹⁰ Olgumuz antipsikotik tedaviyi hem oral hem de parenteral olarak kullanmaktaydı ve yüksek potensli bir antipsikotik olan risperidonu yüksek dozda alması NMS gelişimine zemin hazırlamış olabilir.

Primidon aktif metabolitleri olan fenobarbital ve feniletimalonamide dönüşür. Sitokrom P450 (CYP) enzim sistemini önemli derecede etkileyen ve terapötik indeksi dar bir antiepileptiktir.¹¹ CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 enzim indüktörüdür. Risperidonun kan düzeyi ve yan etkilerinin CYP3A4 indüktörleri ile birlikte kullanım sona erdiğinde arttığı bilinmektedir.¹² Vakamızda CYP3A4 enzim indüktörü primidonun başlanması ile risperidon düzeyinin azaldığını, kesilmesi sonrasında indüktör etkinin kalkmasına bağlı risperidon düzeyinin artışı ile ilişkili NMS geliştiğini düşünmekteyiz. NMS'de rijidite ve bilinç değişikliğinin genelde erken geliştiği, ardından ateş yükselmesi ve otonomik belirtilerin görülebildiği bildirilmiştir.¹⁰ Bizim olgumuzda da rijidite ve bilinç değişikliği erken gelişmiş

olup ateş yüksekliği bir gün sonra gözlenmiştir.

NMS'de genellikle lökositoz görülmesine rağmen, hastanın başvurusundaki mevcut lökopeni ve trombositopeninin kullandığı tüm ilaçlar kesildikten sonra düzelmesi ve takiplerinde de normal seyretmesi bu durumun sodyum valproat ve risperidon ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.¹³⁻¹⁵

Vakamızın tedaviye iyi yanıt vermesi ve sekelsiz iyileşmesinde; yakınmalarının ardından tanının hızlı konulmasının ve antipsikotik ilaçların hemen kesilerek destekleyici tedavi başlanmasının, ayırıcı tanı için organik diğer bozuklukların ayrıntılı taranarak dışlanmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

NMS, gecikmiş müdahalelerde mortalite ile sonuçlanabilen, ayırıcı tanısının zorluğu nedeniyle atlanabilen, sıklıkla antipsikotik kullanımına bağlı gelişen oldukça ciddi bir komplikasyondur. Özellikle çoklu ilaç kullanımı olan, parenteral tedavi alan, yüksek doz ve yüksek potensli antipsikotik kullanan hastalarda diğer ilaçlarla olabilecek ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960; 118(1): 145-52.
2. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilakem S, Buroyne K, Sidhom T. Neuroleptic Malignant Syndrome and atypical anti-psychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4): 464-70.
3. Molina D, Tingle LE, Lu X. Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9(2): 148-50.
4. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 870-6.
5. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2003; 35: 23-6.
6. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 214.
7. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10): 914-8.
8. Sachdev PS. A rating scale for neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Res* 2005; 135: 249-56.
9. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85: 129-35.
10. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: GM Matbaacılık, 2006: 427-47.
11. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008; 30(8): 1385-407.
12. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Development of Parkinsonian Symptoms after Discontinuation of Carbamazepine in Patients Concurrently Treated with Risperidone: Two Case Reports. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(6): 358-60.
13. Chakraborty S, Chakraborty J, Mandal S, Ghosal MK. A rare occurrence of isolated neutropenia with valproic acid: a case report. *J Indian Med Assoc* 2011; 109(5): 345-6.
14. Assion HJ, Kolbinger HM, Rao ML, Laux G. Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29(6): 227-8.
15. Allan RW. Myelodysplastic syndrome associated with chronic valproic acid therapy: a case report and review of the literature. *Hematology* 2007; 12(6): 493-6.