

Günlük Elektrokonzülf Terapi ile Tedavi Edilen Şiddetli Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu



Özlem ERDEN AKI¹, Ahmet GÜRCAN², Ş. Can GÜREL³, M. Kâzım YAZICI⁴

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS), dopamin modüle edici ilaçların, özellikle antipsikotiklerin neden olduğu, nadir fakat yaşamı tehdit eden bir durumdur. Nöroleptik malign sendromun birinci basamak tedavisi, destekleyici tedavi, neden olan ilacın kesilmesi ve farmakoterapidir. İlaça dirençli ve ağır durumlarda elektrokonzülf terapi (EKT) de önerilir. Bu yazıda, bipolar bozukluk tanısı ile takip edilen, yakın zamandaki bir manik atağın tedavisi için zuklopentiksol depo formları uygulanan ve NMS gelişen 23 yaşında bir erkek hastanın tedavi süreci sunulmaktadır. Hasta yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra, benzodiazepinler, bromokriptin ve dantrolen ile medikal tedaviye başlanmıştır. Birkaç gün sonra farmakoterapiye yanıt vermemesi ve genel durumunun bozulması üzerine, EKT (bitemporal, kısa vurum, günlük uygulama) uygulamasına geçilmiştir. Toplam 17 seans EKT uygulandıktan sonra NMS tablosu düzelmiş ve idame EKT uygulanmasına gerek kalmamıştır. Hasta 3 yıldır bilişsel ve fiziksel sekel olmaksızın takip edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Elektrokonzülf terapi, nöroleptik malign sendrom, bipolar bozukluk

SUMMARY

A Severe Neuroleptic Malignant Syndrome Treated with Daily Electroconvulsive Therapy: A Case Report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life-threatening condition caused by dopamine modulating medications, particularly antipsychotics. First-line treatments of neuroleptic malignant syndrome are supportive care, discontinuation of the offending agent and pharmacotherapy. In drug-resistant and severe situations, electroconvulsive therapy (ECT) is recommended as well. In this paper we present a 23-year old male with bipolar disorder who was treated with multiple injections of zuclopenthixol long acting and depot forms for a recent manic episode and developed NMS. The patient was transferred to an intensive care unit, medical management was initiated including benzodiazepines, bromocriptine and dantrolene. Due to the inadequate response after several days, ECT (bitemporal electrode placement, brief-pulse, on a daily basis) was initiated. After 17 sessions, NMS relieved and there was no need for maintenance ECT. The patient is under follow-up care for 3 years with no cognitive and physical sequela.

Keywords: Electroconvulsive therapy, neuroleptic malignant syndrome, bipolar disorder

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotikler ve dopamin modüle edici ajanların kullanımı sonucunda gelişebilen, şiddetli, yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur. NMS'nin ana semptomları rijidite ve ateştir. Eşlik edebilen diğer semptomlar arasında otonomik dengesizlik, bilinç değişiklikleri ve kas yıkımını gösterenler başta olmak üzere bazı laboratuvar tetkiklerinde bozulma (lökositoz, yüksek serum kreatin kinaz, transaminazlar, laktat dehidrojenaz) bulunmaktadır (Adnet ve ark. 2000). NMS, tedavi edilmediğinde yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Tse ve ark. 2015). NMS tedavisi, neden olan ajanların kesilmesini, destek tedavisini,

benzodiazepinler, dantrolen, amantadin ve bromokriptin gibi dopaminerjik ajanların başlanmasını, şiddetli ve ilaca dirençli durumlarda elektrokonzülf terapi (EKT) uygulanmasını içerir (Tse ve ark. 2015, Caroff ve Mann 1993). Depo antipsikotiklerle ortaya çıkan NMS'nin oral antipsikotik kullanımı ile gerçekleşene göre daha şiddetli bir durum olması beklenmektedir.

Bu yazıda, zuklopentiksol asetat ve dekanooat enjeksiyonlarının neden olduğu ağır ve yaşamı tehdit eden NMS tablosu geliştiren, ilaç tedavisine dirençli olan ve yoğun EKT uygulanması ile düzelen bir olgu sunulmuştur. Hasta, bu olgunun yayınlanması için bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Geliş Tarihi: 30.03.2021, **Kabul Tarihi:** 30.04.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 17.06.2021

¹Doç., ³Dr. Öğr. Üyesi., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., ²Uzm., Kuru Ankara Hastanesi, Psikiyatri Bl., ⁴Prof., Serbest Psikiyatrist, Ankara.

ŞÖEA: <https://orcid.org/0000-0002-8452-9416>, **AG:** <https://orcid.org/0000-0002-3545-8981>, **ŞCG:** <https://orcid.org/0000-0003-3261-6611>,

MKY: <https://orcid.org/0000-0002-0963-2747>

Dr. Özlem Erden Aki, e-posta: ozlemerdenaki@yahoo.com

OLGU

Altı yıldır 1500 mg/gün lityum ile remisyonda olan Bipolar Bozukluk Tip I tanısı ile takip edilen 23 yaşında erkek hasta, psikiyatri polikliniğine manik dönem semptomlarıyla başvurdu. Başvuru anında lityum kan düzeyi 0,66 mmol/L olarak tespit edildi. Lityum dozu 1800 mg/güne çıkarıldı ve 200 mg/gün ketiapin eklendi. 3 hafta sonra acil servise ajitasyon, disfori, psikotik belirtiler ve dezorganize davranışlarla başvurduğunda zuklopentiksol asetat 50 mg intramüsküler uygulandı ve tedavisine lorazepam 4 mg/gün eklendi. İlk enjeksiyondan yirmi gün sonra başlayacak şekilde, zuklopentiksol asetat 50 mg intramüsküler enjeksiyonlar 3 gün aralıklarla 3 kez daha yapıldı ve son başvurusunda ek olarak zuklopentiksol dekanotat 200 mg intramüsküler uygulandı. Son depo enjeksiyonundan bir hafta sonraki kontrolünde, psikotik semptomların azaldığı, hastanın daha sakin ve uyumlu olduğu gözlemlendi. Ancak muayenesinde hafif dişli çark belirtisi ve bradikinezi saptanması üzerine tedavisine biperiden 2 mg/gün eklendi. Depo enjeksiyonundan iki hafta sonra hasta dizatri, yutma güçlüğü ve terleme şikayetleri ile acil servise getirildi. Fizik muayenede diaforez ve hafif rijidite gözlemlendi, vücut sıcaklığı 36 °C ölçüldü. Laboratuvar tetkiklerinde lityum kan seviyesi 1,17 mmol/L (normal aralık 0,6-1,2), kreatin kinaz (CK) 485 U/L (normal aralık <171) ve miyogloblin 57,6 ng/mL (normal aralık 17,4-105,7) olarak saptandı. Toplam 3 mg oral lorazepam ve 24 saat intravenöz hidrasyon sonrasında hastanın vücut sıcaklığı 36 °C ölçüldü, CK düzeyinin 501 U/L ve lökositoz olmadan nötrofil sayısında artış olduğu (sırasıyla 10100/ml ve 6800/ml) saptandı, ek olarak konfüzyon geliştiği gözlemlendi. Bu bulgularla depo antipsikotik enjeksiyon öyküsü olan hastaya nöroleptik malign sendrom (NMS) tanısı konuldu, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı, lityum kesildi, intravenöz hidrasyon ve lorazepam oral 8 mg/gün başlandı.

Yoğun bakım ünitesindeki izleminin ilk gününde rijidite, taşikardi ve otonomik dengesizlikte artış (hipertansif ataklar) görülmesi üzerine tedavisine bromokriptin 3X2,5 mg eklendi. YBÜ'deki ikinci gününde CK seviyeleri yükseldi (aynı gün 344 U/L, 781 U/L, 1065 U/L), miyogloblin seviyesi 424 ng/mL'ye yükseldi, lorazepam ve bromokriptin dozu 10 mg/gün ve 3X5 mg olarak titre edildi. Ayak bileklerinde bilateral klonus saptandı, beyin bilgisayarlı tomografisinde akut intrakraniyal patoloji ve elektroensefalografide (EEG) epileptiform anomali görülmedi. İlaç paneli negatif çıktı. Altıncı günde hastanın ilk kez ateşi (38,5 °C) yükseldi. Devam eden izleminde bilincinin kötüleşmesi, CK seviyelerinde ve transaminazlarda artış, lökositoz gelişmesi ve medikal tedaviye yanıt alınmaması nedeniyle YBÜ'deki 7. gününde EKT başlanması kararı alındı.

Yoğun bakım ünitesinde hafta sonu dahil her gün olmak üzere EKT uygulamasına başlandı. Seanslarda spECTrum 5000 Q® (MECTA Corporation) cihazı ile kısa vuruş, bitemporal

uygulama yapıldı. Nöbet gelişimi ve süresi hem manşon yöntemi hem de EEG monitörizasyonu ile takip edildi. Anestezi, kas gevşemesi ve nöromüsküler bloğun tersine çevrilmesi için sırasıyla tiopental, rokuronyum ve sugammadeks tercih edildi. İlk 3 EKT seansı sırasında hasta konfüze kaldı. Rijidite, hipertermi, lökositoz ve otonomik dengesizlik devam etti. Ancak CK seviyeleri kademeli olarak düştü. Dördüncü EKT gününde CK seviyeleri tekrar yükselmeye başladı (aynı gün sırasıyla 1752 U/L, 3236 U/L ve 4409 U/L); bromokriptin dozu 3X10 mg'a çıkıldı ve dantrolen intravenöz infüzyon 80 mg/2 saat başlandı. Beşinci EKT'den sonraki gün hipoksik olan hasta anesteziyoloji ekibi tarafından entübe edildi. Postero-anterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı toraks tomografisinde yaygın infiltrasyon görüldü, pnömoni tanısı konularak antimikrobiyal tedavi başlandı; aynı gün hipokalemi de saptanması nedeniyle EKT durduruldu ve KCl infüzyonu başlandı; beyin MRG'sinde akut patoloji saptanmadı. Üç gün sonra, EKT tedavileri günlük olarak yeniden başlatıldı. Dantrolen tedavisi 6. EKT seansı gününde kesildi. Sekizinci EKT gününde CK 4641 U/L bulundu, günlük EKT uygulamasına devam edildi. On ikinci EKT'den sonra hasta ekstübe edildi ve o gün EKT atlandı. On üçüncü EKT sonrası otonomik dengesizlik azaldı, CK seviyeleri aynı gün 498 U/L'ye düştü ve hasta sözel uyarana yanıt vermeye başladı. Lorazepam dozu azaltıldı ve solunum rehabilitasyonu başlandı. On dördüncü EKT bir öncekinden 6 gün sonra yapıldı, CK seviyesi 91 U/L'ye düştü ve hasta psikiyatri servisine devralındı. Psikiyatri servisinde haftada bir olmak üzere toplam 3 EKT seansı daha uygulandı. Böylece akut dönem sırasında toplam 17 EKT seansı uygulandı, idame EKT'ye ihtiyaç duyulmadı. Ekstremitelerde istem dışı hareketler nedeniyle nöroloji bölümü tarafından klonazepam 2 mg/gün, birincil psikiyatrik rahatsızlığın tedavisi için valproik asit başlandı. Hastanede kaldığı süre boyunca yoğun fizik tedavi ve konuşma terapisi yapıldı. Hasta toplam 3 ay yattıktan sonra taburcu edildi. Taburcu olmadan hemen önce uygulanan Mini Mental Test'ten 30/30 puan aldı. Hasta halen herhangi bir fiziksel veya bilişsel sekel olmaksızın remisyonda takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Yazıda birinci nesil bir antipsikotik'in depo formunun tekrarlayan intramüsküler enjeksiyonlarından sonra şiddetli NMS geliştiren ve günlük EKT ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Hastanın tıbbi durumunun kötüleşmesine, bilincinin kapalı olmasına ve pnömoni gelişmesine rağmen yoğun EKT uygulamasına devam edilmesi bu olguda hayat kurtarıcı bir rol oynamıştır.

NMS gelişimi için risk faktörleri hala tartışmalıdır ancak genel olarak hastamız için mevcut risklerin birinci nesil antipsikotik kullanımı, genç yaş, erkek olma, eşzamanlı lityum kullanımı, hızlı doz artışı, parenteral uygulama ve psikomotor

ajitasyon olduğu düşünülmektedir (Tse ve ark. 2015, Caroff ve Mann 1993). Hastanın ilk başvurusunda ateş ve rijidite gibi tipik semptomları olmamasına rağmen ilerleyen günlerde NMS tablosu tam olarak açığa çıkmıştır; atipik bir tablo ile başvurmasına rağmen depo antipsikotik öyküsü ve risk faktörlerinin varlığı göz önüne alınarak erken dönemde NMS tanısı konulması, yoğun bakımda izlenmesi ve agresif bir tedavi uygulanması sonucunda olumlu bir yanıt alınmıştır.

NMS'nin ayırıcı tanısı, ekstrapiramidal yan etkiler, serotonin sendromu (SS), enfeksiyonlar, ajite deliryum ve status epileptikus gibi benzer semptomlar gösteren diğer bozuklukları içerir (Tse ve ark. 2015). Hastamıza ayırıcı tanı amacıyla kraniyal MRG, EEG, ilaç paneli, idrar analizi ve kültürünü içeren testler yapılmıştır. Serotonin sendromu belirtilerinden olan ekstremitelerde klonus, hastamızda yatışının ilk günlerinde saptanmıştır. Ancak gastrointestinal semptomların olmaması, hiperrefleksi, ataksi ve serotoninergik ajan kullanım öyküsü olmaması ile bu tanı dışlanmıştır (Nisijima 2015). NMS'nin ayırıcı tanısında malign katatoni de daima düşünülmelidir (Fink 1996), ancak başlangıç aşamasında ateşin olmaması ve çoklu antipsikotik enjeksiyon öyküsü olgumuzda en olası tanının NMS olduğunu düşündürmektedir.

NMS'nin tedavisinde özellikle acil yanıt alınması gereken ilaca dirençli veya ağır olgularda hayat kurtarıcı bir seçenek olarak EKT önerilmektedir (Trollor ve Sachdev 1999). NMS'nin nadir bir durum olması nedeniyle EKT'nin diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar mevcut değildir. Bu konudaki bilgilerimiz daha çok olgu raporlarına ve birkaç olgu serisine dayanmaktadır. Yakın zamanda, uluslararası tedavi kılavuzlarında yer alan NMS tedavisi önerilerini inceleyen bir gözden geçirmede, 14 tedavi kılavuzunun 8'inde tedavide EKT önerildiği bildirilmektedir; ancak bu kılavuzların hepsi de kararlarını olgu sunumları, olgu serileri ve uzman görüşlerine dayanarak almışlardır (Schönfeldt-Lecuona ve ark. 2020). Otonomik dengesizliği olan hastalarda EKT'nin güvenliği tartışılabilir, ancak genel tıbbi durumun (kardiyovasküler faktörler, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar) kapsamlı bir şekilde incelenmesi, izlemi ve düzeltilmesiyle sorunsuz bir tedavi süreci mümkündür. Olgumuzda depo antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan bir tablo olması, ilaç tedavisinin başarısızlığı ve hastanın genel durumunun kötüleşmeye devam etmesi acil bir müdahaleyi gerekli kılmıştır.

NMS hastalarında EKT sırasında depolarize edici ajanların kullanılması güvenli olarak kabul edilmekle birlikte, malign hipertermi gelişme olasılığı göz önünde bulundurularak bu olguda non-depolarizan bir ajan olan rokuronyum tercih edilmiştir (Trollor ve Sachdev 1999). Literatürde malign hiperterminin yanısıra hiperkalemi ve kardiyak aritmi gelişimi riski nedeniyle suksinil kolin uygulanmayan ve rokuronyum tercih edilen olgular bildirilmiştir (Ramamoorthy ve ark. 2011, Şanlı ve ark. 2014).

Standart EKT uygulama sıklığı, kliniklerin koşullarına bağlı olarak genellikle haftada iki veya üç seanstır (Charlson ve ark. 2012). Tedavi sıklığını standart uygulama olan haftada üç seanstan daha fazla artırmak, tedavinin etkinliğini artırmanın ve yanıt için gereken süreyi azaltmanın bir yoludur. Küçük gruplarda haftada 5 kez EKT uygulaması ile yapılan araştırmalarda hem daha hızlı etkinlik görüldüğü hem de bilişsel yan etkilerde artış olmadığı bildirilmiştir (Ghaziuddin ve ark. 2017, Rasmussen ve ark. 2016). NMS tedavisine dair öneri içeren kılavuzların hiçbiri EKT'nin ne zaman ve hangi durumda başlanması gerektiğine dair bir açıklama yapmadığı gibi, elektrot yerleşimi, uygulama sıklığı, süresi gibi parametreler konusunda da öneride bulunmamaktadır (Schönfeldt-Lecuona ve ark. 2020). Literatürdeki olgu sunumlarında her zaman uygulama sıklığı belirtilmemekte, bir kısmında haftada 2-3 uygulama yapıldığı bildirilmektedir. Literatürde sadece Welsh ve ark. bir olguda günlük EKT uygulaması yaptıklarını bildirmişlerdir; bu olgu 9 hafta boyunca ilaç tedavisine yanıt vermeyen ve nihayetinde EKT başlanan ağır bir NMS olgusudur, aritmi gelişmesi nedeniyle EKT toplam 5 seanstan sonra sonlandırılmıştır (Welsh ve ark. 2016). Durumun aciliyeti ve hastanın genç yaşına bağlı olarak bilişsel bozulma riskinin daha düşük olması birlikte değerlendirilerek, bizim olgumuzda da günlük EKT uygulaması tercih edilmiştir. Bazı çalışmalarda NMS tedavisinde unilateral EKT'nin daha çok tercih edildiği görülmekle birlikte (Trollor ve ark. 1999), EKT kılavuzlarında ağır hastalığı olan kişilerde ve acil durumlarda bitemporal EKT uygulaması ilk seçenek olarak önerilmektedir (Welsh ve ark. 2016). Bizim hastamızda da ağır NMS tablosu nedeniyle bilateral uygulama tercih edilmiştir.

Bu bildirin yazıldığı tarihte hasta 3 yıldan fazla bir süredir klinik ve bilişsel durumu stabil olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak NMS, antipsikotik tedavi uygulanmasından sonra ortaya çıkabilen tıbbi bir acil durumdur ve atipik tablolarla da karşımıza gelebilmektedir. Hızlı tanı konulması ve hızlı müdahale hayat kurtarıcıdır. Hafif olgularda neden olan ilacın kesilmesi ve destekleyici tedavi yeterliyken, daha şiddetli olgularda dopaminerjik ajanların ve/veya EKT'nin kullanılması gerekmektedir. Ağır olgularda eşlik eden otonomik dengesizlik, enfeksiyonlar veya bilinçteki bozulma hali EKT kullanımı konusunda tereddüt yaratabilir, ancak tam da bu olgularda günlük EKT ile yoğun tedavi, gerekli önlemler alınarak uygulandığında hayat kurtarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R (2000) Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 85:129-35.
- Caroff SN, Mann SC (1993) Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 77:185-202.
- Charlson F, Siskind D, Doi SA (2012) ECT efficacy and treatment course: a systematic review and meta-analysis of twice vs thrice weekly schedules. J Affect Disord 138:1-8.

- Fink M (1996) Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: One entity or two? *Biol Psychiatry* 39:1–4.
- Ghaziuddin N, Hendriks M, Patel P ve ark. (2017) Neuroleptic Malignant Syndrome / Malignant Catatonia in Child Psychiatry: Literature Review and a Case Series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27:359-65.
- Nisijima K (2015) Serotonin syndrome overlapping with neuroleptic malignant syndrome: a case report and approaches for differentially diagnosing the two syndromes. *Asian J Psychiatry* 18:100-1.
- Ramamoorthy KG, Doney H, Hawthorne P (2011) Rocuronium and sugammadex: An alternative to succinylcholine for electroconvulsive therapy in patients with suspected neuroleptic malignant syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 27:380–2.
- Rasmussen KG, Johnson EK, Kung S ve ark. (2016) An open-label, pilot study of daily right unilateral ultra brief pulse electroconvulsive therapy. *J ECT* 32:33–7.
- Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M ve ark. (2020) Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome in International Therapy Guidelines: A Comparative Analysis. *Pharmacopsychiatry* 53:51-9.
- Şanlı M, Toprak Hİ, Özgül Ü ve ark. (2014) Nöroleptik Malign Sendromlu Hastanın Elektrokonzülzif Tedavisinde Rokuronyum ve Suggammadeks Kullanılması: Olgu Sunumu. *J Turgut Ozal Med Cent* 21:71–3.
- Trollor JN, Sachdev PS (1999) Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: A review and report of cases. *Aust New Zeal J Psychiatry* 33:650–9.
- Tse L, Barr A, Scarapicchia V ve ark. (2015) Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 13:395–406.
- Welsh JW, Janjua AU, Garlow SJ ve ark. (2016) Use of Expert Consultation in a Complex Case of Neuroleptic Malignant Syndrome Requiring Electroconvulsive Therapy. *J Psychiatr Pract* 22:484–9.