

Klozapine Bağlı Olası Bir Nöroleptik Malign Sendrom Olgusu

Özge Şahmelikoğlu Onur*, Ayşe Fulya Maner*, Hatice Kızılkale*, Özlem Çetinkaya*,
Devrimsel Harika Ertem**

*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Kliniği

**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZ

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) antipsikotikler ve dopaminerjik sistemi etkileyen diğer ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan, ender ancak yaşamı tehdit edici bir durumdur. NMS tipik olarak, klasik antipsikotiklerle görülmekle birlikte, atipik antipsikotiklerle de ortaya çıkabilir. Ekstrapiramidal yan etkileri az olan klozapinin NMS'e neden olması beklenen bir durum değildir. Kliniğinde ateş, kas rijiditesi, otonomik instabilite ve bilinç bozukluğu mevcuttur. Katatoni de NMS gibi ölümcül seyredabilen bir durum olup, motor hareketsizlik, ani ekstasyonlar, bal mumu esnekliği, mutizm, negativizm, ekolali ve ekopraksiyle kendini gösterir. NMS ve katatoninin önemli ölçüde örtüşen özellikleri bulunmaktadır. Bu makalede klozapinle ilişkili katatoniye dönüşen bir nöroleptik malign sendrom olgusu bildirilmiştir.

Elli iki yaşında, erkek hastaya altı yıl önce psikotik özellikli depresyon tanısı konarak fluoksetin ve olanzapin başlanmış. Kliniğinde düzelme olmayınca paroksetin ve risperidona geçilmiş. İki yıl önce yakınmalarında gerileme olmayınca klozapine geçilmiş. Takiplerinde klozapin dozu hızlı bir şekilde artırılan hasta hastanemize kas rijiditesi, ateş yüksekliği, lökositoz, kreatin fosfokinaz yüksekliği tablosuyla başvurdu. Hastaya NMS tanısı konularak bromokriptin başlandı. NMS'yi düzelen ancak katatoni gelişen hastaya 10 seans Elektro Konvulzif Terapi (EKT) uygulandı. EKT sonrası antipsikotik tedavi olarak ketiyapin başlandı. Yapılan takiplerinde hastanın NMS bulgusu olmadı.

NMS'nin çoğunlukla dopaminerjik reseptör afinitesi yüksek ilaçlarla ortaya çıktığı bilinmektedir. Ender de olsa, klozapin dahil tüm atipik antipsikotiklerin NMS'ye yol açabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. NMS'nin belirtilerini belirgin olarak gösteren olgumuzda katatoni gelişmesi bu iki durumun altında yatan süreçlerin benzer olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: katatoni, klozapin, nöroleptik malign sendrom

ABSTRACT

A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome Likely Related To Be Clozapine

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life threatening condition associated with the use of antipsychotics and drugs that influence dopaminergic transmission. Although, typically it has been associated with classical antipsychotics, it can also be induced by atypical antipsychotics. It is unexpected situation of clozapine related NMS because of its rare extrapyramidal side effects. Its clinical presentation may include fever, muscular rigidity, altered state of consciousness and autonomic instability. Catatonia is also a lethal condition characterized by posturing, agitation, waxy flexibility, mutism, echolalia and echopraxia. A substantial overlap exists between catatonic phenomena and features of neuroleptic malignant syndrome. In this case report we present a patient with clozapine induced NMS which evolved into catatonia.

A 52-year-old male was diagnosed psychotic depression six years ago and fluoksetin and olanzapine were given. In the following years, he was poorly responsive to his treatment and it was changed to risperidon and paroksetin. Because the clinical course did not improve; his drugs were replaced with clozapine two years ago. On his follow-up clozapine was administered rapidly increasing dosage. The patient admitted to our hospital with muscle rigidity, fever, leucocytosis, high creatine phosphokinase levels and NMS was diagnosed. He was put on bromocriptine. NMS resolved but catatonia developed. 10 sessions ECT were administered. Quetiapine was given after ECT for the antipsychiatric therapy. He has not had any NMS signs until now.

NMS is usually induced by the agents with dopaminergic affinity. It should always be kept in mind that all atypical antipsychotics including clozapine may induce NMS although not common. Our patient demonstrated clear features of NMS resolved into catatonia. This adds weight the theory that catatonia and NMS are closely related; possibly represent the same underlying pathology.

Keywords: catatonia, clozapine, neuroleptic malignant syndrome

Alındığı Tarih: 12.03.2015

Kabul Tarihi: 27.05.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Devrimsel Harika Ertem, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

e-posta: hkaozhan@gmail.com

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroleptikler ve dopaminerjik transmisyonu etkileyen ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan, yaşamı tehlikeye sokabilen bir durumdur. Kliniğinde kaslarda rijidite, ateş, bilinç bozukluğu, otonomik instabilite mevcuttur. Bunlara lökositoz ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik edebilir. Gelişiminden preoptik anterior hipotalamik yollardaki striatal dopamin blokajı sorumlu tutulmaktadır ⁽¹⁾. Ayrıca striatal dopamin blokajının yanı sıra serotonin, GABA, asetilkolin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin de rolü olabileceği öne sürülmektedir. Dehidratasyon, hiponatremi, ajitasyon, fiziksel kısıtlama, antipsikotik ilacın kas içi uygulanması ve hızlı doz artışı en sık risk etmenleri olarak bildirilmiştir ⁽²⁾.

Başlıca komplikasyonları kas yıkımına bağlı akut böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli, çoklu organ yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve komadır. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda %0,5-1 civarında görülmektedir. NMS tipik olarak, klasik antipsikotiklerle görülmekle birlikte, atipik antipsikotiklerle de ortaya çıkabilir ⁽³⁾.

Klozapin bir dibenzodiazepin türevi olup, mezolimbik yolağa nigrostriatal dopamin yolağından daha selektiftir. Bu yüzden ekstrapiramidal yan etkileri az olup, klozapinin NMS'e neden olması beklenen bir durum değildir ⁽¹⁾.

Katatoni de NMS gibi ölümcül seyredabilen bir durumdur ⁽¹⁾. Sıklığı şizofreni tanılı hastalarda %5 civarındadır. Motor hareketsizlik, ani eksitasyonlar, bal mumu esnekliği, mutizm, negativizm, ekolali ve ekopraksiyle kendini gösterir ⁽⁴⁾.

Bu bildiride klozapine bağlı gelişen ve katatoniye dönüşen bir nöroleptik malign sendrom olgusunun literatür verileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

Elli iki yaşında, evli, erkek, ilköğretim mezunu. İlk kez 6 yıl önce yemek yememe, sesler duyma, ipe kapanma yakınmaları başlayan hasta, yakınları tarafından bir hastanenin nöroloji bölümüne götürülmüş. Genel tıbbi duruma bağlı patolojiyi ekarte etmek üze-

re beyin MR, BT, EEG tetkikleri yapılmış. Patoloji saptanmamış. Nöroloji tarafından psikiyatri birimine yönlendirilen hastaya psikotik özellikli depresyon tanısıyla olanzapin 5 mg/gün ve fluoksetin 20 mg/gün tedavisi önerilmiş. Altı ay sonra hastanın yakınmalarının yinelenmesi üzerine tedavisi risperidon 3 mg/gün paroksetin 40 mg/gün ve biperiden 2 mg/gün olarak değiştirilmiş. İki yıl önce işitsel varsanılar, perseküsyon içerikli hezeyanlar, ipe kapanma yakınmalarıyla başvuran hastaya klozapin 50 mg/gün başlanarak klozapin dozu iki ay içerisinde 450 mg/güne yükseltilmiş. Yakınmalarında düzelme olmayınca amisülpirid 150 mg/gün eklenmiş. Akatizi ve tremor gelişmesi üzerine amisülpirid tedavisi kesilmiş. Klozapin dozu 2 hafta içinde 500 mg/güne yükseltilmiş. Yataktan çıkmama, sürekli uyuma, yemek yememe yakınmalarıyla acil servise mize başvuran hastada ateş 39 derece, 110/dk. kalp atımı, lökosit 15.900 mm³, kreatin kinaz 10338U/L ve nörolojik muayenede yaygın kas rijiditesi saptandı. Psikiyatri ve nöroloji kliniklerince değerlendirilerek NMS tanısı konulan hastanın antipsikotik tedavisi kesildi. Hastaya, semptomatik ve destekleyici tedavinin yanı sıra bromokriptin 5mg/gün başlandı. Bir hafta sonra genel durumu düzelen, ateşi düşen, lökositozu gerileyen, kreatin kinaz değerleri düşen hastanın gün içerisinde saatler süren mutizm dönemleri oluyordu. Bu dönemlere negativizm, hareketsizlik ve zaman zaman psikomotor eksitasyonlar eşlik ediyordu. Beslenmeyi reddi olan hastada katatoni geliştiği düşünüldü. Lorazepam 2,5 mg/gün tedavisi başlandı. Tedaviye yanıt alınamayınca NMS öyküsü ve katatoni göz önünde bulundurularak elektro konvulzif tedavi (EKT) uygulanmasına karar verildi.

Gerekli incelemeler tamamlandıktan sonra gün aşırı, anestezili, bilateral EKT uygulamasına başlandı. İlk EKT seansından sonra negativizmde belirgin düzelme gözlenen hasta yemek yemeye ve iletişim kurmaya başladı. Yapılan görüşmelerde işitsel varsanı, referans, perseküsyon, düşünce okunması ve çalınması sanrıları tespit edilen hastanın 10 seans EKT uygulaması sonunda katatonik belirtilerinde, sanrı ve varsanılarında belirgin gerileme görüldü. EKT uygulaması süreci boyunca herhangi bir psikotrop ilaç verilmeyen hastaya uzun dönem tedavisi için ketiyapin 25 mg/gün başlandı ve günlük 25 mg doz artışlarıyla etkin doza çıkılması hedeflendi. Ketiyap-

pin dozu 300 mg/güne ulaştıktan sonra psikotik tablosu tamamen düzelen hasta taburcu edildi. Ayaktan izlemi sürdürülen hasta halen ketiyapın 300 mg/gün kullanmakta ve 18 aydır tam remisyonda, pozitif ve negatif bulgu taşıyor. Şu ana dek herhangi bir NMS bulgusu tekrarlamadı ve ekstrapiramidal yan etki saptanmadı.

TARTIŞMA

Klozapin, çoğul reseptör antagonizması ve oldukça geniş bir yelpazede reseptör afinitesi bulunan bir atipik antipsikotiktir. Düşük ekstrapiramidal yan etki sıklığı bu farklı reseptör bağlanma profiliyle, görece yüksek D1/D2 ve 5HT2/D2 afinite oranlarıyla ve düşük D2 reseptör tutulumuyla ilişkili olabilir (5). Ekstrapiramidal yan etki sıklığı gibi, NMS riski de ilaçların dopamin reseptör afinitesi ile ilişkilidir. Klozapin hem tipik, hem de atipik antipsikotiklerden daha zayıf D2 reseptör tutulumuna sahip olmasına rağmen, ender olarak NMS'ye yol açabilir. Bu da NMS patofizyolojisinin çoklu nörokimyasal ve nöroendokrin sistem bozulmasını içeren bir durum olduğunu düşündürmektedir (6).

Klozapinle ortaya çıkan NMS olgularındaki bulgular, diğer antipsikotiklerle ortaya çıkan NMS bulgularından bazı farklılıklar göstermektedir. Klozapin ile ilişkili NMS'de klozapinin adrenerjik ve muskarinik blokajına bağlı olarak taşikardi, terleme ve bilinç değişikliği gibi otonomik belirtilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7). Olgumuzda da diğer klozapin ile ilişkili NMS'ler gibi terleme ve taşikardi belirgindir. Klozapin ile ilişkili NMS'de sıklıkla ilk ortaya çıkan belirti ateş olup, klozapine bağlı gelişen agranülositozun dışlanması da gerektirebilir (8). Olgumuzda da ateş ilk ortaya çıkan belirtilerden olup, agranülositozun tersine lökositoz mevcuttur. Klozapin ile ilişkili NMS'de daha az ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtisi gözlemlendiği ve kreatin kinaz yükselmesinin daha geç olduğu bildirilmiştir (7). EPS sıklıkla önce tremor şeklinde görülürken, NMS'nin daha geç dönemlerinde rijidite olarak kendini gösterebilir. Bu bağlamda olgumuzun kreatin kinaz yüksekliğinin ve rijiditesinin olması gelişen NMS'nin geç bir döneminde başvurunun olduğunu düşündürmektedir. Klozapine bağlı gelişen NMS olgularında genellikle daha önceden bir NMS öyküsü mevcuttur. Olgumuzda daha önce bilinen NMS öyküsü olmayıp; amisülpirid ile akatizi

ve tremor gelişmiş olması NMS'e duyarlılığının fazla olmasını açıklayan bir durum olabilir.

Olgumuzun başka bir özelliği NMS'nin ardı sıra katatoni tablosunun gelişmesidir. NMS ve katatoniyi aynı yelpazede değerlendiren yazarlar olmuştur (9,10). Taylor ve Fink (11) katatoninin malign olan, malign olmayan ve deliryum olan üç alt tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Malign tipi ölümcül katatoni, nöroleptik malign sendrom ve seratonin sendromunu içermektedir. Özellikle diensefalondaki ve diğer beyin bölgelerindeki azalmış dopaminerjik aktivite katatoninin belirtilerini açıklamaktadır. Bu azalmış dopamin aktivitesinin katatonin ve nöroleptik malign sendromun ortak altta yatan süreç olduğu ileri sürülmüştür (10). Lee (12), NMS'nin katatonik ve katatonik olmayan türleri olduğunu ileri sürmüş, araştırmasına aldığı NMS olgularının %64'ünde katatoni birlikteliği saptadığını belirtmiştir. Olgumuzda da katatoninin tipik bulguları olan negativizm, hareketsizlik ve zaman zaman psikomotor eksitasyonlar mevcuttu. Nöroleptik malign sendromun ardından katatoninin gelişmesi ortak bir nedenin farklı iki tabloya yol açabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte klozapin kesilmesine bağlı katatoni olguları da bildirilmiştir (13). Olgumuzda gelişen katatoninin klozapin kesilmesiyle ilişkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak NMS tablosunun düzelmesinin ardından katatoninin gelişmesi ve klozapin kesildikten hemen sonra gelişmemiş olması, bu ihtimalden uzaklaştırmaktadır. Bütün bunlara ek olarak, katatoninin NMS riskini artırdığı ve bu hastaların tedavisi düzenlenirken daha dikkatli olunması gerektiği bilinmektedir (1). Önemli bir olasılık da hastada katatonik (eksite ya da stuporöz) belirtilerin hiperpireksi gelişiminden önceki haftalarda belirginleşerek acile getirilmesine sebep olan tabloya yol açmasıdır. Hiperpireksi ve sistemik belirtilerin gerilemesi sonrasında tam bir katatoninin ortaya çıkması da bu olasılığı (malign/letal katatoni'yi) yakınlaştırmaktadır. Bilindiği üzere letal katatoni antipsikotiklerin geliştirilmesi ve kullanımından önceki dönemlerde bildirilmiş olup, literatürdeki bu olgular mevcut olgudaki bulgulara benzer özellikler taşımaktadır. Lang ve ark. (14) yaptıkları gözden geçirmede NMS'de en çok görülen bulguların ateş (%87,7), rijidite (%85,9), kas yıkım artışına yönelik laboratuvar bulguları (%70,5) ve taşikardi (%62,1); katatonide ise mutizm (%78,0), rijidite (%73,0), stupor (%54,0) ve ani eksitasyon (%49,0) olduğuna yönelik bulgu-

lar elde etmişlerdir. Ayırt edici olarak en çok terleme, ateş, tremor, kas yıkım bulguları, lökositoz, negativizm, postur anomalileri, bal mumu esnekliği, stupor ve stereotipinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu doğrultuda olgumuzun hastanemize ilk başvurusunda ateş, rijidite, kreatin kinaz yüksekliği, taşikardisinin olması ve katatonide daha çok görülen mutizm, ani eksitasyon ve stereotipik davranışlarının olmayışı klozapine bağlı gelişen olası bir NMS olduğunu düşündürmektedir.

Benzodiazepinler (özellikle lorazepam) katatoni tedavisinde tercih edilmektedir. Benzodiazepine yanıtız olgularda EKT önerilmektedir⁽¹⁶⁾. Olgumuzda önce lorazepam tedavisi uygulanmış olup, yanıt alınamayınca EKT tedavisi uygulanmıştır. NMS öyküsü ve katatoni bir arada olduğunda hızlı, etkin ve her iki durumu da kapsayacak bir tedavi olan EKT etkili bir tedavi seçeneğidir. Sonuç olarak, EKT olgumuzda istenen tedavi sonucunu vermiştir. Yalnızca lorazepama yanıt vermemiş olması, katatoni ve NMS arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

NMS geçiren olgularda uzun dönemli tedavi planlanması ayrı bir sorun oluşturmaktadır. NMS'nin öngörülemez ortaya çıkış biçimi, gidişi ve yineleme riski uzun dönemli tedavi seçimini güçleştirmektedir. Olgumuz için 5HT₂/D₂ reseptör afinite oranı yüksek olan atipik antipsikotik ketiyapın kullanılmıştır. NMS geçiren hastalarda önerildiği üzere kullanmakta olduğu antipsikotik dışında bir antipsikotik seçilmiş, düşük doz başlanıp çok yavaş artışlarla ilaç dozu etkin doz aralığına çekilmiştir. On sekiz aydır ketiyapın kullanan olgumuzda psikotik ve NMS bulgusu olmamıştır.

NMS yaşamı tehdit edebilen bir durumdur. NMS'nin klozapin dahil her tür antipsikotikle ortaya çıkma riski taşıyan bir sendrom olduğu unutulmamalıdır. NMS sonrası katatoni gelişmesi bu iki durumun altında yatan süreçlerin aynı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle NMS sonrası gelişebilecek katatoni açısından da dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Janicak PG, Beedle D. Medication induced movement disorders. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz (Ed.), 9. Baskı, Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2009:2996-3003.
2. Berardi D, Amore M, Keck P et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: A Case-Control Study. *Biol Psych* 1998;44:748-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00530-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00530-1)
3. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 2000;30:314-21. <http://dx.doi.org/10.3928/0048-5713-20000501-09>
4. Levenson JL, Pandurangi AK. Prognosis and complications. In Catatonia: from psychopathology to neurobiology Edited by: Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL. Washington, DC: American Psychiatry Publishing 2004;161-72.
5. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):33-48. <http://dx.doi.org/10.3109/10401230309085668>
6. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):870-76. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870>
7. Murri MB, Guaglianone A, Bugliani M et al. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs R D* 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>
8. Amore M, Zazzeri N, Berardi D. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 1997;35:197-99. <http://dx.doi.org/10.1159/000119344>
9. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: One entity or two? *Biol Psychiatry* 1996;39:1-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00552-8](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(95)00552-8)
10. White DA. Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome-a single entity? *Br J Psychiatry* 1992;161:558-60. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.161.4.558>
11. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003;160:1233-41. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1233>
12. Lee JWY. Catatonic variants, hyperthermic extrapyramidal reactions, and subtypes of neuroleptic malignant syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(1):9-16. <http://dx.doi.org/10.1080/10401230601163477>
13. Yeh AW, Lee JW, Cheng TC et al. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: A case report. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:216-18. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnf.0000145506.99636.1b>
14. Lang FU, Lang S, Becker T et al. Neuroleptic malignant syndrome or catatonia? Trying to solve the catatonic dilemma. *Psychopharmacology* 2015;232:1-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3807-8>
15. Abrams R. Electroconvulsive Therapy 4. Edition New York Oxford University Press, 2002.