

Normal Basıncılı Hidrosefali Üzerinde Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom

Dr. Aytakin SIR¹, Dr. Mustafa ÖZKAN¹, Dr. Enver ÖZDEMİR²,
Dr. Ümit ÖZKAN³, Dr. Belgin BEBEK⁴

ÖZET

Nöroleptik malign sendromun patogenezi henüz tartışmalıdır ve santral sinir sisteminde özgül yapısal bir anormallik tanımlanmamıştır. Normal basıncılı hidrosefalinin eşlik ettiği bir nöroleptik malign sendrom olgusu sunulmuş ve nigrostriatal patolojinin nöroleptik malign sendrom gelişimine yatkınlık sağlayıp sağlamadığı tartışılmıştır. Nöroleptik malign sendrom etyopatogenezi ile ilgili olarak dopamin hipotezi de ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik Malign Sendrom, Normal Basıncılı Hidrosefali, Dopamin, Bazal Ganglion
Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:1 (43-46),1998

SUMMARY

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME DEVELOPED ON NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS

The pathogenesis of the neuroleptic malignant syndrome is still controversial and no specific morphological abnormalities in the central nervous system have been described. A case of neuroleptic malignant syndrome associated with normal pressure hydrocephalus is being reported. We suggest that, nigrostriatal pathology cause vulnerability to neuroleptic malignant syndrome. We discussed the dopamine dysfunction hypothesis related to the etiopathogenesis of neuroleptic malignant syndrome.

Key Words: Neuroleptic Malignant Syndrome, Normal Pressure Hydrocephalus, Dopamine, Basal Ganglia
Bul.Clin.Psychopharmacol. 8:1 (43-46),1998

Normal basıncılı hidrosefali tanısı ilk kez 1965'te Adams, Fisher, Hakim, Ojeman ve Sweet tarafından düşünce ve hareketlerin yavaşlaması, bellek bozukluğu, denge bozukluğu, idrar inkontinansı, normal beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı ve hidrosefali ile seyreden üç hastada konmuştur (1). Nagaratnam normal basıncılı hidrosefalinin çok çeşitli psikiyatrik ve davranışsal belirtilerle karşımıza çıkabileceğini belirtmiştir (2).

Nöroleptik malign sendrom yüksek ateş, rigidite, kas yıkımı ve deliryumla karakterize olan, nöroleptik tedavinin yaşamı tehdit eden nadir bir komplikasyonudur. Nöroleptik malign sendrom görülme sıklığı %0.02 ile %2.4 arasında(3), mortalitesi ise %11 ile %38 arasında (4) değişmektedir. Nöroleptik malign sendromda risk faktörleriyle ilgili olarak çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlar arasında genç erişkinlik, erkek olma, yüksek potensli ilaçların kullanılması, kas içi nöroleptik uygulanması, susuz

kalma, sodyum dengesizliği sayılabilir (5). Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte merkezi dopaminerjik disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

OLGU

24 yaşındaki bayan MS, Diyarbakır Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde tedavi görürken, aniden başlayan yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, karında distansiyon nedeniyle akut karın ön tanısıyla Dicle Üniversitesi Acil Servisi'ne sevk edilmişti. Tedavi gördüğü psikiyatristten ve ailesinden alınan öyküye göre 9 ay önce major depresyon tanısı konularak 6 seans elektrokonvülsif tedavi (EKT) uygulanmış. Tedaviye kısmen yanıt alınmış, Amineptine 100 mg/gün verilerek taburcu edilmiş. Devlet Hastanesine ikinci kez yatışından önce, bir metre yüksekliğindeki bir duvardan düşme öyküsü bulun-

(1) Psikiyatri Yrd.Doç., (2) Üroloji Yrd.Doç., (3) Nöroşirurji Yrd.Doç.,
(4) Psikiyatri Asistanı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

maktadır. Bu düşme intihar girişimi olarak değerlendirilmiş ve ardından ortaya çıkan ajite, dezorganizasyon ve psikotik belirtileri nedeniyle şizoaffektif bozukluk düşünülerek hasta yatırılmış, Biperiden 8 mg/gün ve Haloperidol ampul 20 mg/gün kas içi uygulanmıştır. Yatışının 6. günü bilinç bulanıklığı, rijidite, ateş ve karında distansiyon başlaması üzerine akut karın öntanısıyla sevk edilmiştir.

Yapılan muayenede karındaki distansiyonun idrar retansiyonuna bağlı olduğu saptanmıştır. Yüksek ateş, rijidite, aniden gelişen bilinç kaybı, inkontinans bulguları nedeniyle menenjit, ensefalit ön tanıları konularak nöroloji kliniğine yatırılan hastaya lomber ponksiyon yapılmış, BOS bulgularının normal olması nedeniyle psikiyatri konsültasyonu istenmiştir. 39°'ye kadar çıkan yüksek ateş, rijidite, inkontinans, beyazküre (BK) sayısının ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinin yüksek olması nedeniyle nöroleptik malign sendrom düşünülerek 16mg/gün Bromocriptin başlandı. İkinci gün tedaviye yanıt alındı, hastanın bilinci düzeldi, rijidite kısmen ortadan kalktı. CPK başlangıçta 2295IU iken, tedavi sonrası 92'ye, BK sayısı başlangıçta 17700/mm³ iken, tedavi sonrası 7900/mm³'e düştü.



Resim 1: Hastanın ventriküllerinde olan büyümenin görüldüğü magnetik rezonans görüntüsü.

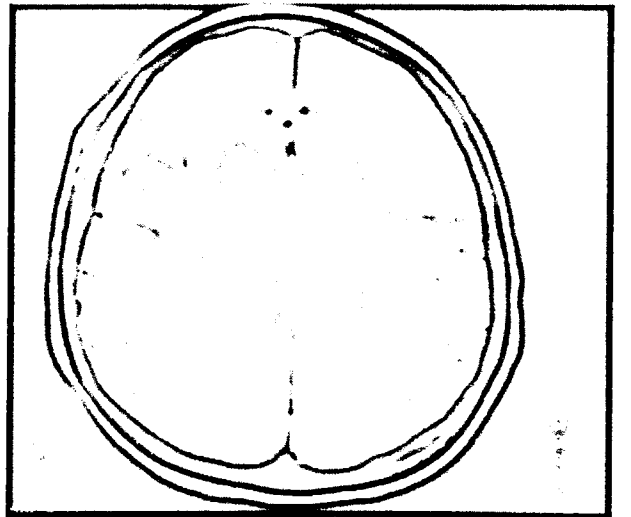
İlerleyen günlerde hastanın ateşi, CPK düzeyi ve BK sayısı bir daha yükselmemeyle birlikte, Bromocriptin tedavisine devam edilmesine rağmen hastanın rijiditesi tam olarak düzlemedi. Bacaklarındaki spastisite arttı ve kollara da yayıldı. Çekilen beyin tomografisi ve magnetik rezonans görüntülerinde lateral ventriküllerde genişleme, sulkuslarda genişleme ve düzleşme saptandı; bu durum hidrosefali lehine değerlendirildi (Resim 1). Yapılan ölçümlerde BOS basıncının normal olduğu saptandı ve normal basıncılı hidrosefali tanısı konularak beyin cerrahisi tarafından şant ameliyatı yapıldı (Resim 2). Ameliyat sonrası hastanın rijidite ve spastisitesinde azalma oldu.

TARTIŞMA

Nöroleptik malign sendrom klinik gidişle pek çok tıbbi hastalıkla karışabilecek bir tablodur. Sıklığı değişik yayınlarda %0.02 ile %2.4 arasında verilmektedir. Nöroleptik malign sendrom sıklığının azaldığı bildirilse de olguların önemli bölümü psikiyatri dışındaki bölümlerde yatırılarak tedavi edildiği için birçok olgunun atlandığı da düşünülmektedir (7).

Nöroleptik malign sendromda risk faktörleri olarak bildirilen yüksek potensli nöroleptik kullanımı, bunların kas içi uygulanması, 15mg/gün üzerinde haloperidol kullanımı bu olgumuzda vardır. Modestin ve ark. prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada antipsikotik kullanan 335 hastanın hiç birinde nöroleptik malign sendrom saptamamışlar ve bu durumu düşük doz antipsikotik kullanımına bağlamışlardır (8).

1997'de yaptıkları bir yayında nöroleptik malign sendrom komplikasyonlarını üçe ayırarak incele-



Resim 2: Hastanın şant ameliyatı sonrası çekilen beyin tomografisinin görüntüsü.

mişler ve solunum bozukluğu ile beraber renal yetmezliğin bulunmasını kötü prognoza işaret eden ciddi komplikasyonlar sınıfında değerlendirmişlerdir (9). Ayrıca bu görüşü destekleyen başka çalışmalar da vardır (10,11). Bizim hastamızda renal ve solunum sistemi komplikasyonları gelişmemiştir.

Nöroleptik malign sendromun bulgularından birisi olan inkontinansın yanısıra bu olguda ayrıca idrar retansiyonu da görülmüştür. Bu durum mesaneninin istemsiz kasılması ve external sfinkterin rigidesine bağlıdır (12).

Bizim olgumuzda ve literatürdeki olguların çoğunda affektif özelliklerin yoğunluğu dikkat çekicidir (3,13).

Normal basınçlı hidrosefali demans, denge bozukluğu ve inkontinansın oluşan klasik triadın yanısıra mani (14), depresyon veya psikoz benzer bir tablo ile de karşımıza çıkarak psikiyatrik hastalıklarla karışabilir (2). Bizim olgumuzda da yanlış olarak depresyon ve psikoz tanıları konarak önce EKT, antidepresan tedavi, ardından da antipsikotik tedavi verilmiştir.

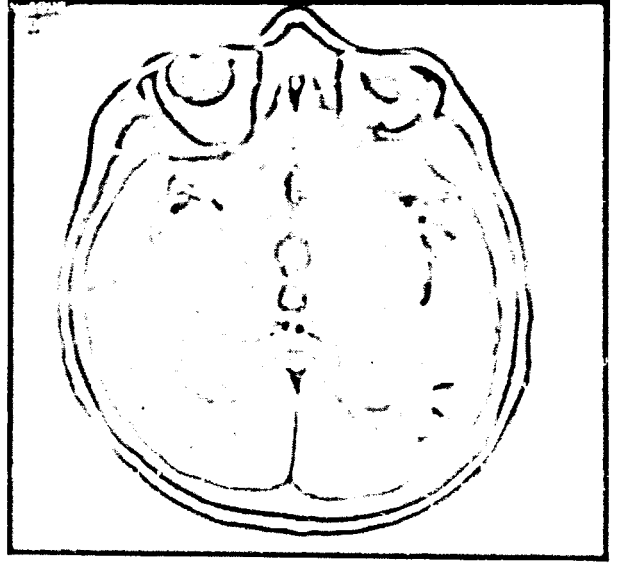
Normal basınçlı hidrosefali genellikle erişkin ve yaşlıların hastalığı olarak bilinmekle birlikte çocuk, adolesan ve genç erişkinler arasında da görüldüğü bildirilmiştir (15).

Normal basınçlı hidrosefali tanısı alan 5 kişinin yapılan otopsilerinde substantia nigrada grumose cisimcikler saptanmıştır (16). Bu durum hidrosefali için özgül olmamakla birlikte ventrikül büyümesi sonucunda ventrikül çevresindeki beyaz maddede dejeneratif değişikliklere bağlı olabilir.

Nöroleptik malign sendrom etyopatogenezi ile ilgili olarak dopamin reseptörleri suçlanmaktadır. Jauss ve ark. 1996'da yaptıkları bir çalışmada D2 reseptör doluluğunu SPECT yöntemiyle göstermişler ve bu doluluğun tedaviyle birlikte 131 gün sonrasına kadar azalarak devam ettiğini bildirmişlerdir (17).

Curran ve Lang hidrosefaliye eşlik eden parkinson benzeri tabloların bulunduğu yedi olgu yayınlamışlardır (18). Hidrosefalik parkinsonizmin patofizyolojisinden nigrostriatal yolağın ve/veya cortico-striato-pallido-thalamo-cortical döngünün çeşitli yerlerindeki disfonksiyonların sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Bu yolların ventriküllere yakın komşulukları bulunduğunu, ventrikül büyümesine ikincil olarak kitle etkisiyle iskemik değişikliklerin olabileceğini bildirmişlerdir.

Hallervorden-Spatz hastalığı substantia nigrada ve onun nigrostriatal projeksiyonunda dopaminerjik yetmezlikle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Hayashi 1993'te nöroleptik ilaç almadığı halde ortaya çıkan bir nöroleptik malign sendrom



Resim 3: Ventriküllerin büyümesinin sonucunda bazal ganglionlara olan basıyı gösteren magnetik rezonans görüntüsü.

olgusunu yayınlamıştır (19). Itoh nöroleptik almadığı halde striatonigral dejenerasyon nedeniyle gelişen nöroleptik malign sendrom olgusu bildirmiştir (20). Bu olgular bize özellikle basal ganglionlardaki dopaminerjik hipoaktivitenin nöroleptik malign sendrom benzeri bir tablo oluşumuna yardımcı olduğunu düşündürmektedir. Bizim olgumuzda da normal basınçlı hidrosefali nedeniyle ventriküllerde genişleme olmuş ve bu durum ventrikül çevresindeki yapılarla, basal ganglionlara, substantianigra ve onun projeksiyonlarına bası yapması nedeniyle nöroleptik malign sendrom gelişimine zemin hazırladığı düşünülmüştür (Resim 3).

Tedavide nöroleptik kesilmesinin yanısıra hastanın hidrasyonunun sağlanması da oldukça önemlidir. Dehidratasyon etyolojide suçlanan bir diğer faktördür (21,22,23). Olgumuzda hematokrit, Na ve Cl değerleri yüksek bulunmuştur. Bu durum yüksek ateş başladıktan sonra alınan değerler olduğu için hemokonsantrasyon nedeniyle yüksek bulunduğu düşünülmüştür. Hastanın hidrasyonunun sağlanmasına özen gösterilmiştir. Sadece destekleyici tedaviye göre Bromokriptin tedavisi daha yararlı bulunmuştur. Sadece destekleyici tedavide ortalama klinik yanıt süresi 6.8 günken, Bromokriptin tedavisi ile düzelmeye 1.03 günde olmaktadır (24,25). Bu olguda destekleyici tedavinin yanısıra Bromokriptin de verilmiştir. Tedaviden sonra antipsikotiklere yeniden başlanmasıyla semptomların geri dönmediğine ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte (26), tedavinin erken kesilmesinin belirtilerin geri dönmesine neden olduğunu, özellikle de tremorun hemen geri döndüğünü bildiren yayınlar da vardır (27).

Sonuç olarak bu olgu dopamin disfonksiyon hipotezini desteklemektedir. Normal basınçlı hidrosefali nedeniyle ventrikül çevresindeki yapılara, özellikle de bazal ganglionlara bası olmuştur. Bu durumun dopamin disfonksiyonuna, dolayısıyla da nöroleptik malign sendrom gelişimine zemin hazırlamış olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojeman RG ve Sweet WH: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure: A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965, 273:117-126.
2. Nagaratnam N; Verma S; Nagaratnam K; Sahasrabudde R; Koumoukeus H; Tan PT Psychiatric and behavioural manifestations of normal-pressure hydrocephalus. *Br J Clin Pract* 1994, 48:122-4.
3. Addonizio G, Susman VL, Roth SD: Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986, 143: 1587-90.
4. Jahan MS, Farooque AI, Wahid Z: Neuroleptic malignant syndrome. *J Natl Med Assoc* 1992, 84: 966-70.
5. Naganuma H, Fujii I: Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90: 424-6.
6. Sandyk R: Neuroleptic malignant syndrome and the opioid system. *Med Hypotheses* 1985, 17:133-7.
7. Keck PE Jr, Pope HG Jr, McElroy SL: Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry* 1991, 148:880-2.
8. Modestin J, Toffler G, Drescher JP: Neuroleptic malignant syndrome: results of a prospective study. *Psychiatry Res* 1992, 44:251-6.
9. Taniguchi N, Tani H, Nishikawa T, Miyamae Y, Shinozaki K, Inoue Y, Morihara T, Nakano Y, Nishimura T, Takeda M: Classification system of complications in neuroleptic malignant syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997, 19:193-9.
10. Liam CK, Ong SB: Neuroleptic malignant syndrome with renal and respiratory complications—a case report. *Singapore Med J* 1990, 31:182-4.
11. Kiyatake I, Yamaji K, Shirato I, Kubota M, Nakayama S, Tomino Y, Koide H: A case of neuroleptic malignant syndrome with acute renal failure after the discontinuation of sulpiride and maprotiline. *Jpn J Med* 1991, 30:387-91.
12. Khan Z, Rajaratnam R, Singh VK: Neurogenic bladder in neuroleptic malignant syndrome. *Urology* 1991, 37: 543-4.
13. Joshi PT, Capozzoli JA, Coyle JT: Neuroleptic malignant syndrome: life-threatening complication of neuroleptic treatment in adolescents with affective disorder [see comments]. *Pediatrics* 1991, 87:235-239.
14. Kwentus JA; Hart RP: Normal pressure hydrocephalus presenting as mania. *J Nerv Ment Dis* 1987, 175:500-2.
15. Barnett GH, Hahn JF, Palmer J: Normal pressure hydrocephalus in children and young adults. *Neurosurgery* 1987, 20:904-7.
16. Del Bigio MR; Cardoso ER; Halliday WC Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus: cortical biopsies and autopsy findings. *Can J Neurol Sci* 1997, 24:121-6.
17. Jauss M, Krack P, Franz M, Klett R, Bauer R, Gallhofer B, Dorndorf W: Imaging of dopamine receptors with [123I]iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996, 11:726-8.
18. Curran T, Lang AE: Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Mov Disord* 1994, 9:508-20.
19. Hayashi K, Chihara E, Sawa T, Tanaka Y: Clinical features of neuroleptic malignant syndrome in basal ganglia disease. Spontaneous presentation in a patient with Hallervorden-Spatz disease in the absence of neuroleptic drugs. *Anaesthesia* 1993, 48:499-502.
20. Itoh M, Nakano E, Ieshima A, Takeshita K: Neuroleptic malignant syndrome in striatonigral degeneration. *Pediatr Neurol* 1995, 13:255-6.
21. Ebadi M, Pfeiffer RF, Murrin LC: Pathogenesis and treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Gen Pharmacol* 1990, 21:367-86.
22. Shalev A, Hermesh H, Munitz H: The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1988, 145:110-1.
23. Tani H, Taniguchi N, Niigawa H, Hosono T, Ikura Y, Sakamoto S, Kudo T, Nishimura T, Takeda M: Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome: heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Res* 1996, 743:263-70.
24. Rosenberg MR, Green M: Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989, 149:1927-31.
25. Dhib-Jalbut S, Hesselbrock R, Mouradian MM, Means ED: Bromocriptine treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987, 48: 69-73.
26. Padgett R, Lipman E: Use of neuroleptics after an episode of neuroleptic malignant syndrome [see comments] *Can J Psychiatry* 1989, 34:323-5.
27. Persing JS: Neuroleptic malignant syndrome: an overview. *S D J Med* 1994, 47: 51-5.