

گزارش مورد

سندروم نورولپتیک بدخیم به دنبال مصرف کلومیپرامین

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۹

خلاصه

مقدمه: سندروم نورولپتیک بدخیم (NMS) یک وضعیت اورژانسی ما بین بیماریهای عصبی می باشد که ممکن است در نتیجه تجویز داروهای انتی سایکوتیک ایجاد شود، اما تنها داروهای انتی سایکوتیک نیستند که می توانند عامل بروز این سندرم باشند. این سندروم با تب، سفتی عضلانی و کاهش سطح هوشیاری اغلب تظاهر پیدا می کند. افزایش انزیمهای عضلانی و لوکوسیتوز جزو دیگر تظاهرات این بیماری می باشد. در این گزارش بیماری معرفی می شود که در نتیجه مصرف دارویی که جزو عوارض نادر آن این سندروم می باشد، متاسفانه مبتلا به NMS شده است. این بیمار به دنبال مصرف کلومیپرامین با تغییر وضعیت ذهنی و تب شدید، سفتی عضلانی، کاهش پاسخدهی و بی اختیاری ادرار مراجعه کرد. تشخیص قطعی NMS انجام شد و درمان با بروموکریپتین و لورازپام آغاز شد. در عرض چند روز، بیمار به طور قابل توجهی بهبود یافت و سطح CPK پس از ۵ روز به حالت عادی بازگشت.

کلمات کلیدی: سندروم نورولپتیک بدخیم، انتی سایکوتیک، کراتینین کیناز، کلومیپرامین

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

صابر دوغایی مقدم^۱
سپیده حجازی^۲
علی مرادی^۳
آناهیتا برقی^۴
سحر روان شاد^{۱*}

^۱ دپارتمان بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ مرکز تحقیقات بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ مرکز توسعه تحقیقات، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴ دپارتمان بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: RavanshadS@mums.ac.ir

مقدمه

تحت درمان قرار گرفت. نتایج آزمایشگاهی در زمان ورود به بیمارستان عبارت بودند از:

WBC: $7.0 \times 10^3/\text{mcl}$ (normal: $4-10 \times 10^3/\text{mcl}$);
RBC: $3.94 \times 10^6/\text{mcl}$ (normal: $3.8-4.8 \times 10^6/\text{mcl}$); Hb: 11.4 g/dl (normal $12-15 \text{ g/dl}$);
Plt: $100 \times 10^3/\text{mcl}$ (normal $150-450 \times 10^3/\text{mcl}$); ESR: 36 mm (normal $<20\text{mm}$);
Urea: 15 mg/dl (normal $21-43 \text{ mg/dl}$); Cr: 1.0 mg/dl (normal $0.6-1.3 \text{ mg/dl}$); Na: 126 meq/l (normal $135-145 \text{ meq/l}$); Potassium: 3.0 meq/l (normal $3.5-5.3 \text{ meq/l}$).

هیپوکالمی و هیپوناترمی بیمار به عدم تغذیه کافی در چند روز گذشته نسبت داده شد و در طی دو روز با درمان وریدی تصحیح شد. کم خونی و کاهش پلاکت بیمار نیز در آزمایشات بعدی تصحیح شد و احتمالاً مربوط به خطای آزمایشگاهی بود.

تست‌های عملکرد عضلانی به دلیل سفتی غیرقابل توجه بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون درخواست شد. نتایج آزمایشات به شرح زیر بود: CPK: 5423 واحد در لیتر (طبیعی $170-24$ واحد در لیتر) و LDH: 1351 واحد در لیتر (طبیعی $480-100$ واحد در لیتر). آزمایش RT-PCR برای شناسایی کووید-۱۹ منفی بود. همچنین، آزمایش ادرار و کشت ادرار و خون نرمال بودند. با وجود درمان آنتی‌بیوتیک تجربی و مایع درمانی، هیچ بهبود بالینی پس از دو روز مشاهده نشد. CT اسکن و MRI مغز ناهنجاری نشان ندادند. سونوگرافی شکم طبیعی بود. بیمار تحت درمان با لووتیروکسین، آسپیرین و کلومیپرامین (روزانه 25 میلی گرم از پنج سال قبل) بود. دوز کلومیپرامین در طی هفته گذشته دو برابر شده بود. به محض شک به سندرم نورولپتیک بدخیم، مصرف کلومیپرامین متوقف شد. آزمایش پونکسیون نخاع بمنظور رد عفونت سیستم اعصاب مرکزی انجام شد و نتایج منفی بودند.

تشخیص با احتمال زیاد سندرم نورولپتیک بدخیم گذاشته شد و بروموکریپتین (2.5 میلی گرم سه بار در روز) و لورازپام (1 میلی گرم هر شب قبل از خواب) شروع شد. بیمار طی چند روز به طور قابل توجهی بهبود یافت و سطح CPK پس از پنج روز به حالت عادی بازگشت.

با برطرف شدن علائم، دوز بروموکریپتین کاهش یافت. سرتالین (25 میلی گرم در روز) برای کنترل علائم افسردگی تجویز شد،

سندرم نورولپتیک بدخیم یک سندرم نادر و بالقوه خطرناک است که بیشتر بعد از مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها اتفاق می‌افتد. این بیماری با تب و سفتی عضلانی مشخص می‌شود؛ با این حال، سایر علائم ممکن است شامل بی‌هوشی، اختلال در کنترل عملکرد خودکار، افزایش کراتین کیناز (CK) و لکوسیتوز (جدول ۱) باشند. این سندرم به طور اساسی به وسیله آنتی‌سایکوتیک‌ها آغاز می‌شود، در حالی که در موارد نادر، سایر آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (D2) مانند ضد صرع‌ها، ضد افسردگی‌ها و حتی متوکلوپرامید نیز می‌توانند این سندرم را به وجود آورند (۱). درمان عمده حمایتی شامل قطع داروی نورولپتیک و مصرف دانترون و بروموکریپتین است. در این مقاله یک مورد سندرم نورولپتیک بدخیم ناشی از کلومیپرامین گزارش شده است.

جدول ۱. معیارهای Levenson برای تشخیص سندرم نورولپتیک بدخیم (وجود ۳ علامت بزرگ یا دو علامت اصلی و چهار علامت جزئی نشان دهنده احتمال بالای سندرم نورولپتیک بدخیم است)

معیارهای عمده	<ul style="list-style-type: none"> • تب • سفتی عضلانی • کراتینین فسفوکیناز بالا
معیارهای جزئی	<ul style="list-style-type: none"> • تاکی پنه • تغییر هوشیاری • لکوسیتوز • تاکیکاردی • فشارخون ناپایدار

گزارش مورد

خانمی ۶۴ ساله با سابقه افسردگی ۲۰ ساله با تعریق، تب، سفتی عضلانی، کاهش واکنش پذیری و عدم کنترل ادرار به اورژانس بیمارستان قائم در مشهد مراجعه نمود. علائم ایشان از سه هفته قبل شروع شده بود و بیماری پارکینسون برای ایشان تشخیص داده شده بود. یک هفته پیشتر، داروهای لودوپا و پیراستام در کلینیک اعصاب برای ایشان تجویز شده بود. وی به دلیل علائم پیشرونده به اورژانس ارجاع داده شده بود و در آنجا با تشخیص سپسیس

بریتانیا، و چهار مورد از آمریکا بوده‌اند. تا جایی که می‌دانیم، تنها دو مورد دیگر منتشر شده است که در آن احتمالاً کلومیپرامین عامل واکنش‌های هیپرترمی بوده است (۸).

عوامل خطر شناخته شده برای سندرم نورولپتیک بدخیم عبارتند از کم آبی، سوء تغذیه، بی‌قراری، آنتی سایکوتیک‌های نسل اول، آنتی سایکوتیک‌های تزریقی، درمان همزمان با لیتیوم، آسیب ارگانیک مغزی قبلی، اعتیاد به الکل و مواد مخدر، و سابقه سندرم نورولپتیک بدخیم. اگرچه این سندرم به عنوان یک عارضه جانبی خاص دارویی در نظر گرفته می‌شود، اما به نظر می‌رسد دوزهای بالا و افزایش سریع دوز داروهای آنتی سایکوتیک خطر را افزایش می‌دهد.

بروموکریپتین و آمانتادین، که هر دو فقط به صورت خوراکی در دسترس هستند، آگونیست‌های دوپامین هستند که جایگزین آنتاگونیست‌های دوپامین آنتی سایکوتیک می‌شوند (۹). بنزودیازپین‌ها معمولاً در ترکیب با سایر داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۷). اثربخشی بنزودیازپین به خواص آرامش عضلانی و تأثیر آن بر سیستم تغییر یافته GABA در سندرم نورولپتیک بدخیم نسبت داده می‌شود (۹).

نتیجه گیری

سابقه افزایش سریع دوز یا تغییر به یک عامل روان‌گردان قوی‌تر، به‌ویژه بارگیری تزریقی، یا حتی گاهی اوقات تغییر از یک عامل به عامل دیگر با همان قدرت، باید زنگ خطر را ایجاد کند که نشان‌دهنده سندرم نورولپتیک بدخیم باشد، علی‌الخصوص وقتی که تب بالا و سفتی علائم اولیه باشند. همچنین لازم به ذکر است که داروهایی غیر از داروهای آنتی سایکوتیک می‌توانند منجر به سندرم نورولپتیک بدخیم شوند. به عبارت دیگر، تنها داروهای آنتی سایکوتیک در پس زمینه این سندرم مقصر نیستند. به احتمال زیاد، تعداد عوامل قادر به ایجاد سندرم نورولپتیک بدخیم سال به سال رو به افزایش هستند (۱۰).

در حالی که لوودوپا و پیراستام بخاطر علائم پارکینسون ادامه یافت. پس از مشاوره مغز و اعصاب و با توجه به بروز احتمالی علائم پارکینسون طی چند ماه پیش، داروهای پارکینسون نیز تجویز شد و به بیمار توصیه شد برای پیگیری به کلینیک مغز و اعصاب مراجعه کند.

بحث

تشخیص‌های افتراقی مهمی که باید در هنگام ارزیابی بیماران مبتلا به تب و سفتی عضلانی در نظر گرفته شوند عبارتند از کاتاتونی بدخیم، هیپرترمی بدخیم، سندرم سروتونین، سندرم آنتی کولینرژیک، عفونت CNS، کزاز و مسمومیت با لیتیوم (۲، ۳). افتراق سندرم نورولپتیک بدخیم از سایر شرایط دارای علائم مشابه مانند سندرم سروتونین، هیپرترمی بدخیم و عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی اغلب دشوار است. افتراق سندرم سروتونین از سندرم نورولپتیک بدخیم بسیار دشوار است، زیرا بسیاری از بیمارانی که داروهای ضد روان‌پریشی مصرف می‌کنند نیز اغلب از مهارکننده‌های بازجذب سروتونین استفاده می‌کنند. ویژگی‌هایی که ممکن است به افتراق سندرم سروتونین کمک کنند عبارتند از هایپررفلکسی، میوکلونوس و آتاکسی (۴). سندرم سروتونین و سندرم نورولپتیک بدخیم دو مسمومیت دارویی هستند که اغلب تظاهرات بالینی همپوشان و گیج‌کننده دارند (۵). سندرم سروتونین نتیجه تحریک بیش از حد گیرنده‌های سروتونرژیک در سیستم عصبی محیطی و مرکزی و پیامد انواعی از عوامل پروسروتینرژیک است (۶). از طرف دیگر سندرم نورولپتیک بدخیم یک واکنش دارویی ایدیوپاتیک به داروهای ضد روان‌پریشی است (۷).

تب ناشی از کلومیپرامین تنها در چهار مورد به کمیته ایمنی داروها گزارش شده است، بنابراین، دقت بیشتری در برچسب زدن لازم بود. جستجوی پایگاه داده برای "سندرم بدخیم نورولپتیک" یا "سندرم بدخیم نورولپتیک مشکوک" که در ارتباط با کلومیپرامین رخ می‌دهد، در حدود ۵۰ گزارش دریافتی را در سراسر جهان از زمان عرضه محصول پیدا کرد که دو سوم این موارد از ژاپن، دو مورد از

References

1. Kuhlwilm L, Schönfeldt- Lecuona C, Gahr M, Connemann B, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome—a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;142(3):233-41.
2. Adnet P, Lestavel P, Krivosic- Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(1):129-35.
3. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. *Drug Safety*. 1998;19(1):73-82.
4. van Rensburg R, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 2019;49(1):84-91.
5. Dosi R, Ambaliya A, Joshi H, Patell R. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome: a challenging clinical quandary. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2014204154.
6. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner Journal*. 2013;13(4):533-40.
7. Strawn JR, Keck Jr M, Paul E, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(6):870-6.
8. Haddow AM, Harris D, Wilson M, Logie H. Clomipramine induced neuroleptic malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. *BMJ*. 2004;329(7478):1333-5.
9. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome: focus on treatment and rechallenge. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(11):973-81.
10. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:161.

Case Report

Clomipramine-Induce Neuroleptic Malignant Syndrome

Received: 03/11/2022 - Accepted: 19/01/2023

Saber Dooqaei Moghadam¹
Sepide Hejazi²
ALI Moradi³
Anahita Barqi⁴
Sahar Ravanshad^{1*}

¹ Department of internal medicine,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran

² Lung Diseases Research Center,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran

³ Clinical Research Development Unit,
Ghaem Hospital, Mashhad University
of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Department of internal medicine,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran

Email: RavanshadS@mums.ac.ir

Abstract

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a neurologic emergency condition that may arise as a result of the administration of potent psychotropic agents but it is not only antipsychotics alone that should be blamed for being behind the occurrence of this syndrome. This syndrome is characterized by fever and rigidity. Further symptoms include impaired consciousness, autonomic dysfunction, increased creatine kinase (CK), and leukocytosis. We report a case of a middle age woman with a past medical history of depression presented to the emergency room with alteration of mental status, neuromuscular hyper excitability, pyrexia, muscle rigidity and urinary incontinence following ingestion of clomipramine, a drug not noted for dopamine blockade. A firm diagnosis of NMS was made. After discontinue medication, therapy with Bromocriptine and Lorazepam was started. Within a few days, the patient improved significantly and CPK level returned to normal after 5 days. It is necessary to mention that the use of drugs other than antipsychotic agents can lead to NMS. Likely, the number of agents that can precipitate this syndrom will most probably increase by years.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, creatine kinase, clomipramine

Acknowledgement: There is no conflict of interest