



بررسی ۵ مورد سندرم نورولپتیک بدخیم در مرکز آموزشی درمانی شهید نواب صفوی

دکتر اصغر الهی* دکتر پرویز مولوی**

چکیده

یکی از عوامل مهمی که انگیزه گزارش این مقاله گردید، رویداد ۵ مورد سندرم نورولپتیک بدخیم (N.M.S.) طی مدت ۶ ماه از تیرماه تا آذرماه سال ۱۳۷۲ در مرکز درمانی شهید نواب صفوی بود. در این مقاله پنج بیمار از نظر جنس، سن، علایم، شروع و روند بیماری و نوع داروهای مصرفی مورد بررسی قرار گرفته است. این گزارش نشان می‌دهد که تشخیص به موقع سندرم و قطع داروهای نورولپتیک و درمان کلاسیک، ۳ بیمار از ۵ مورد را از مرگ حتمی نجات داده است. این عارضه چندان نادر نیست و پس از گردآوری اطلاعات و تجزیه و تحلیل آنها با اطمینان می‌توان گفت که بین مقدار تجویز دارو و رویداد این سندرم رابطه وجود دارد و تشخیص به موقع و درمان مناسب آن می‌تواند از مرگ بیماران جلوگیری کند.

Andoosheb
Va
Rafiar
اندیشه و رفتار
۶۴

کلید واژه: سندرم نورولپتیک بدخیم، داروهای نورولپتیک، نشانه شناسی

می‌گردد. N.M.S. یکی از خطرناکترین عوارض درمان با داروهای آنتی سایکوتیک است که می‌تواند تهدیدی برای زندگی بیمار بشمار آید.

واژه نورولپتیک بدخیم (NMS)^(۱) به نشانگانی گفته می‌شود که نشانه‌هایی مانند سختی اندامها^(۲) و دیستونی، عدم تحرک قطع کامل تکلم^(۳) و تحریکات را شامل

* روانپزشک، عضو هیئت علمی انستیتو روانپزشکی تهران، تهران، خیابان طالقانی، نرسیده به خیابان دکتر شریعتی، کوچه جهان، پلاک ۱.
** روانپزشک، تهران، خیابان طالقانی، کوچه جهان، پلاک ۱.

1-neuroleptic malignant syndrome

2-rigidity

3-mutism

پاتوفیزیولوژی نشانگان نورولپتیک بدخیم شناخته شده نیست، اگر چه به بحران هیپوترمیک که در بیماران پسیکوتیک پیش از آغاز مصرف داروهای آنتی سایکوتیک دیده می‌شود، ارتباط دارد، فرضیه‌هایی در مورد اینکه مرکز تنظیم درجه حرارت هیپوتالامیک در آسیب شناسی نشانگان نورولپتیک بدخیم درگیر است، مطرح می‌گردد.

نشانه‌های بالینی

مردان بیش از زنان گرفتار این مشکل می‌شوند. نشانه‌های بیماری معمولاً پس از ۲۴ تا ۷۲ ساعت آشکار شده و از بیماری تا بیمار دیگر متفاوت است و ممکن است نخستین تظاهرات سندرم به صورت سختی اندامها و اختلال بیان^(۱) ناشی از سختی ماهیچه‌های مربوط به سخن گفتن باشد. در برخی بیماران علائم بیماری روانی اولیه شدت می‌یابد.

انواع حرکات غیر طبیعی که ممکن است در این نشانگان دیده شوند عبارتند از: دیستونی، لرزش، عدم تحرک یا بی‌قراری^(۲) و مانند آن. در موارد شدید و همچنین آنهایی که دیر تشخیص داده می‌شوند بیمار توانایی سخن گفتن را از دست می‌دهد. صورت ثابت و بدون تغییر، نگاه ثابت، آب دهان جاری، قدرت بلع مختل و عدم کنترل وضعیت روحی بروز می‌کند، از خصوصیات این نشانگان کاهش هشیاری و توانایی هوشی و عقلی از زوال عقلی خفیف تا شدید می‌باشد.

معمولاً رفلکسها بهنجار بوده، علامت با بنسکی نادر و اختلال حسی وجود ندارد. نشانه‌های اتونومیک شامل تب بالا (تا میزان ۴۱ درجه سانتی‌گراد)، افزایش ضربان نبض و فشار خون و تغییرات کلیوی به صورت بی‌اختیاری ادرار و دفع میوگلوبین در ادرار می‌باشد.

در موارد شدید و همچنین آنهایی که دیر تشخیص داده می‌شوند بیمار توانایی سخن گفتن را از دست می‌دهد. صورت ثابت و بدون تغییر، نگاه ثابت، آب دهان جاری، قدرت بلع مختل و عدم کنترل وضعیت روحی بروز می‌کند

نشانه‌های آزمایشگاهی عبارتند از:

- ۱- لکوسیتوز
- ۲- افزایش C.P.K. (کراتینین فسفوکیناز)
- ۳- افزایش آنزیمهای کبدی
- ۴- افزایش میوگلوبین در سرم بیمار که منجر به نارسایی کلیوی^(۳) می‌گردد
- ۵- دفع میوگلوبین در ادرار بیمار

تشخیص

یکی از نکات مهم مصرف داروهای نورولپتیک نشانگان، نورولپتیک بدخیم است. چنانچه بیمار روانی با تابلوی اکسترایرامیدال مراجعه نمود، باید به سندرم N.M.S. مشکوک شده، در رد یا قبول آن کوشش نماییم. نکته مهم دیگر توجه به دستور دارویی بیمار در بخش و مقدار مصرف داروی نورولپتیک خواهد بود.

بیماریهایی که در تشخیص افتراقی مطرح می‌شوند

عبارتند از:

- ۱- تشدید علائم بیماری روانی نخستین
- ۲- هیستری
- ۳- افسردگی
- ۴- فلج مغزی
- ۵- عقب افتادگی ذهنی

1-dysarthria

2-agitation

3-renal shut down

۶- آنسفالیت تحت حاد مانند SSPE^(۱)

۷- بیماریهای دژنراتیو پیشرونده مانند دژنراسانس

پیشرونده گلوبوس پالیدوس

۸- بیماری ویلسون

۹- نارسایی کبدی

۱۰- نارسایی کلیوی

۱۱- پرکاری تیروئید

۱۲- تومورها

می‌یابد. درمان دارویی عبارت است از:

۱- آمپول داترولن (داتریوم) که یک شل کننده عضلانی

است. مصرف آن به میزان ۱ تا ۵ میلی گرم به ازای هر

کیلوگرم وزن بدن بصورت وریدی صورت می‌گیرد.

۲- قرص داترولن که مقدار مصرف آن ۱ میلی گرم به ازای

هر کیلوگرم وزن بدن، چهار بار در روز

۳- قرص بروموکرپتین (پارلودل ۲/۵ میلی گرم). میزان

مصرف در آغاز درمان $\frac{1}{4}$ قرص ۲ بار در روز. میزان

مصرف نگهدارنده: ۱ قرص ۲ بار در روز

۴- آمپول دیازپام (والیوم) ۱۰ میلی گرم در صورت

تحریکات و بیقراری به صورت عضلانی یا آهسته وریدی

به کار برده می‌شود.

روشن

در مدت ۶ ماه از تیر تا آذر ماه سال ۱۳۷۲ از میان

بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان شهید

نواب صفوی، ۵ بیمار (۴ مرد و یک زن) به نشانگان

نورولپتیک بدخیم مبتلا شدند و آزمودنیهای پژوهش

حاضر را تشکیل دادند.

در این بررسی مشخصات بیماران مانند جنسیت و

سن آنان، تشخیص نخستین بیماری روانی، زمان شروع

نشانه‌های بیماری، نوع و مقدار مصرف داروی نورولپتیک،

علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و تشخیص قطعی

بیماری، مورد توجه قرار گرفته است.

نتایج

تشخیص بیماری روانی نخستین در هر ۵ مورد،

سایکوز حاد بوده و سابقه بیماری جسمی در هیچیک از

موارد بدست نیامد. در رژیم دارویی هر ۵ مورد

هالوپریدول به عنوان نورولپتیک و قرص لیتیوم وجود

داشته است (جدول ۱).

پیشگیری

معمولاً تشخیص بیماری در مراحل نخستین نادیده

گرفته شده و انزوا طلبی یا پر تحرکی به اشتباه به عنوان

افزایش نشانه‌های سایکوتیک بیماری روانی تلقی می‌شود.

چنانچه تشخیص سندرم در یک بیمار قطعی شد، باید

تمام داروهای نورولپتیک را قطع کرد.

پیش آگهی

نشانگان نورولپتیک بدخیم ممکن است سیر حاد یا

تحت حاد داشته باشد. اگر درمان نشود، کشنده خواهد

بود. هر چه درمان زودتر آغاز شود مرگ و میر

کمتر خواهد بود. درصد مرگ و میر بین ۱۵ تا ۲۵ درصد

می‌باشد.

اصول درمان

قطع فوری داروهای آنتی سایکوتیک و انجام موارد

زیر ضروری است.

۱- انتقال بیمار به مرکز I.C.U. بیمارستان

۲- کنترل علایم حیاتی هر ۱۵ دقیقه

۳- چارت و کنترل درجه حرارت بیمار

۴- درمان طبی تب و پاشویه^(۲) در جهت کاهش تب و

پایین آوردن درجه حرارت بیمار

۵- چارت و کنترل درون داد و برون داد بیمار

۶- در صورت اختلال در بلع، تأمین تغذیه بیمار از طریق

سوند معده. گواژ موارد درمان نشده ۱۰ تا ۱۴ روز ادامه

1-subacute sclerosing panencephalitis

2-cold sponging

جدول ۱ - ویژگیها، نوع و مقدار مصرف دارو و مسیر درمان بیماران مورد بررسی

سیردرمانی	تأخیر تا تشخیص قطعی	داروهای همراه نورولپتیک	نوع و مقدار روزانه نورولپتیک	علائم شروع	طول مدت بیماری	تشخیص بیماری	سن (سال)	جنس	تاریخ بستری	نام بیمار	ردیف
فوت بیمار	۳ روز	قرص تیوریدازین قرص لیتوم	آمپول هالوپریدول ۲۰ میلی گرم آمپول کلرپرومازین ۱۵۰ میلی گرم	۷۲/۵/۶ دوروز پس از بستری	۱۲ سال	دوقطبی فازمانیا	۴۲	مرد	۷۲/۵/۴	م-ز	۱
فوت بیمار	۵ روز	قرص لیتوم قرص کاربامازین آمپول بی پریدین ۱۵ میلی گرم	آمپول هالوپریدول ۳۵ میلی گرم قرص کلرپرومازین	۷۲/۵/۲ روز ۵۰ پس از بستری	۵ سال	دوقطبی فازمانیا	۲۲	مرد	۷۲/۳/۱۳	ص-م ن	۲
بهبودی	۱ روز	قرص لیتوم قرص کاربامازین قرص تری هگزتری فنیدیل	قرص هالوپریدول ۱۵ میلی گرم قرص کلرپرومازین ۱۵۰ میلی گرم	۷۲/۶/۱۷ روز ۱۶ پس از بستری	۶ سال	دوقطبی فازمانیا	۳۲	مرد	۷۲/۶/۱	ع-ع ۴۴	۳
بهبودی	۱ روز	قرص لیتوم قرص تریس پراسین	آمپول هالوپریدول ۵ میلی گرم قرص پرفنازین ۳۰ میلی گرم	۷۲/۹/۱۳ ابتدای بستری	۱۰ سال	سکیزوفرنی مزمن	۳۳	مرد	۷۲/۹/۱۳	س-ع گ	۴
بهبودی	۲ روز	قرص لیتوم قرص تری هگزتری فنیدیل	قرص هالوپریدول ۲۰ میلی گرم قرص کلرپرومازین ۳۰۰ میلی گرم	۷۲/۹/۲۱ روز ۳ پس از بستری	۳ سال	دوقطبی فازمانیا	۵۶	زن	۷۲/۹/۱۷	ط-غ	۵

دو مورد از ۵ مورد یاد شده منجر به فوت گردید که تشخیص نخستین هیچیک از آنان نشانگان نورولپتیک بدخیم نبوده است.

به دنبال بروز نشانگان نورولپتیک بدخیم در پنج بیمار مورد نظر نشان داده شده است.

در بیشتر بیماران شروع علائم نشانگان نورولپتیک بدخیم با شدت گرفتن نشانه‌های بیماری روانی همراه بوده است. در جدول ۲ چگونگی شروع و روند بیماری ارائه گردیده است.

در تمام ۵ مورد، لکوسیتوز با غالب بودن نوتروفیل وجود داشته است و افزایش شدید C.P.K نیز به چشم می‌خورد. آنزیمهای کبدی شامل L.D.H., S.G.O.T. نیز وضعیتی مشابه با C.P.K. دارند. ولی در این گزارش، بیماران ۱ و ۲ فقط افزایش S.G.O.T. را بطور وضوح نشان داده‌اند. دفع میوگلوبین در ادرار بیماران ۱ و ۲ گزارش شده که هر دوی این بیماران در نهایت با عوارض کلیوی شدید فوت کردند (جدول ۴).

بالا رفتن فشار خون بصورت افزایش ۲۰ میلی متر جیوه در فشاردیاستولیک بالاتر از حد نرمال و تاکی کاردی به شکل اضافه شدن ۳۰ ضربان در دقیقه به تعداد نرمال مشاهده می‌شود. در جدول ۳ تغییرات علائم حیاتی

جدول ۲- سن، چگونگی شروع و سیر بیماری در بیماران مورد بررسی

ردیف	سن بیمار (سال)	نحوه شروع و روند بیماری
۱	۴۲	شروع با تشدید نشانه‌های سایکوتیک (پرتحرکی، پرخاشگری و بی خوابی)، اختلال بیان و گنگی کامل، اختلال در حافظه، ناتوانی در بلع غذا، تب، افزایش ضربان قلب، پرت و پلاگویی و سپس در حالت دلیریوم و مرگ.
۲	۲۲	شروع با تشدید نشانه‌های روانی، اختلال در بیان اختلال سطح هوشیاری، تب، افزایش ضربان قلب (تاکی کاردی)، تاکی پنه، تعریق، بی اختیاری ادرار، هیپرتونی عضلات و برادی کینزی، اسپاسم واضح عضلات و عدم توانایی در راه رفتن، دلیریوم و مرگ.
۳	۳۲	صورت فیکس و بی تفاوت، سفتی اندامها، عدم توانایی در راه رفتن، اختلال سطح هوشیاری، ناتوانی در بلع غذا، اختلال تکلم و سفتی اندامها ^(۱) ، تب، تعریق، تاکی کاردی، بی اختیاری ادرار، هماتوری.
۴	۳۳	تشدید نشانه‌های روانی اولیه (اضطراب، سوء ظن شدید، بی خوابی و توهمات شنوایی) حسالات افسردگی، لرزش دستها، قطع ارتباط کلامی و چشمی، تب، تیش قلب و تاکی کاردی، سفتی اندامها و هیپر رفلکسی، لرزش با فعالیت ^(۲) ، اختلال در بلع، سرخی صورت، تعریق و کاهش برون ده ادراری (الیگوری) و تحریک پذیری.
۵	۵۶	شروع با تشدید نشانه‌های روانی، اختلال در سطح هوشیاری، تب، افزایش ضربان قلب (تاکی کاردی)، تاکی پنه، اختلال در تکلم و سفتی اندامها، ناتوانی در بلع غذا، تعریق و اختلال در راه رفتن.

جدول ۳- سن و تغییرات مشاهده شده در میزان درجه حرارت بدن، فشار خون و نبض بیماران مورد بررسی

ردیف	سن بیمار (سال)	درجه حرارت (ماتمی گراد)	فشار خون (میلی متر جیوه)	نبض (در دقیقه)
۱	۴۲	۳۷/۵	-	۱۳۰
۲	۲۲	۳۹/۵	۱۷۰/۹۰	۱۲۰
۳	۳۲	۳۷/۵	۱۴۰/۹۰	۱۰۵
۴	۳۳	۳۷/۸	۱۶۰/۱۰۰	۱۱۰
۵	۵۶	۳۸	۱۲۰/۹۰	۱۰۰

جدول ۴- نتایج بررسیهای آزمایشگاهی هر یک از بیماران مورد بررسی

ردیف	میوگلوبین (گرم درصد)	گلبولهای سفید	نوتروفیل (%)	لنفوسیت (%)	S.G.O.T. (I.U./L)	S.G.P.T. (I.U./L)	L.D.H. (B.B.unit/ml)	C.P.K. (1.unit/ml)	دفع میوگلوبین در ادرار
۱	۱۶/۲	۱۱۰۰۰	۷۹	۱۸	۴۲	۲۸	۱۵۲۰	۱۶۰	++
۲	۱۵	۱۳۰۰۰	۶۲	۲۴	۶۲	۷۵	۱۰۰۰	۵۸	++
۳	۱۵/۵	۹۵۰۰	۸۰	۱۶	۱۲	۱۹	۶۲۰	۷۴	-
۴	۱۳/۲	۱۶۲۰۰	۷۳	۲۴	۲۰	۲۳	۶۰۰	۳۶	-
۵	۱۳/۵	۷۰۰۰	۷۳	۲۶	۲۵	۲۲	۴۲۵	۳۰	-

بحث

به میزان ۵٪ تا ۱٪ تایید می‌کند. بروز این نشانگان در بیماران جوان شایع‌تر است. با توجه به میزان بروز نشانگان یاد شده در گزارشهای مختلف و پنج بیمار مورد بررسی، می‌توان گفت که باید این نشانگان را جدی تلقی کرد.

معمولاً بروز نشانه‌های بیماری ناگهانی، و همراه با تغییرات اتونومیک می‌باشد و در بیشتر موارد با تشدید علائم روانی اولیه همراه است. گاهی عدم توجه به شرح حال دقیق، تاریخچه و چگونگی شروع نشانه‌ها موجب

نشانگان نورولپتیک بدخیم یکی از اختلالات تهدید کننده است که در بیماران مصرف کننده داروهای آنتی سایکوتیک دیده می‌شود. اگر چه این اختلال بیشتر در موارد مصرف با نورولپتیک‌های قوی مانند هالوپریدول مشاهده شده، ولی نشانگان نورولپتیک بدخیم می‌تواند با مصرف هر یک از داروهای آنتی سایکوتیک نیز به وجود آید، بجز موارد مصرف با کلوزاپین^(۱) که شیوع این ناراحتی یا مصرف آن نادر گزارش شده است. بررسیها و برآوردهای اخیر شیوع نشانگان نورولپتیک بدخیم را در بین بیماران تحت درمان با آنتی سایکوتیک‌های قوی^(۲)

1-Clozapine

2-High potency

مطرح شدن افزایش نشانه‌های سایکوتیک در بیمار روانی می‌گردد. همچنانکه در بیماران مورد بررسی بجز یک مورد (بیمار شماره ۵) که تشخیص نشانگان نورولپتیک بدخیم از ذهن پزشک دور مانده و از این رو اقدام مقتضی در تایید یا رد آن صورت نگرفته بود، تأخیر در تشخیص قطعی می‌تواند به مرگ بیمار بیانجامد. در گروه مورد بررسی، علامت سفتی اندامها و دیستونی موضعی به صورت گاه به گاه یا دائمی بوده و موجب اختلال راه رفتن و سخن گفتن شده است. بیشتر بیماران با سرعت به طرف گنگی کامل رفته و چون نمی‌توانستند با پزشک ارتباط مطلوبی برقرار کنند، مسایلی مثل سایکوز حاد، عقب افتادگی و آنسفالیت مطرح گردیده بود. برای نمونه در هر پنج بیمار مورد بررسی نشانه‌های روانی در شروع این بیماری شدت یافته بودند که سبب تجویز بیشتر نورولپتیک برای تسکین نشانه‌های بیماری گردید. افزایش میزان نورولپتیک‌ها خود سبب وخیم تر شدن سیر بیماری گردیده است. روند آنسفالیت‌های پیشرونده در جهت از بین رفتن نیروی عقلی، هوشی و ارتباطی است و نکته مهم اینکه، چنانچه بیماری دچار عفونت ویرال مغزی شود و فوت نگردد، کم بهبودی مختصری در نشانه‌های بیماری او دیده می‌شود و یا دست کم ثابت می‌ماند و این رویداد در نشانگان نورولپتیک بدخیمی که تحت درمان قرار نگیرد، بعید خواهد بود.

۴ بیمار از ۵ بیمار مورد بررسی تشخیص بیماری دو قطبی در فاز مانیا را داشته‌اند و به علت مقاوم بودن نشانه‌های بیماری آنها به دارو، میزان داروی نورولپتیک آنها افزایش یافت که احتمالاً این افزایش موجب تشدید بیماری گردید. از سوی دیگر هر پنج مورد درمان دارویی ترکیبی داشته‌اند که می‌تواند هسته اصلی پژوهش در این مطالعه باشد. بیش از بروز نشانگان نورولپتیک بدخیم هر پنج مورد لیتیوم با هالوپریدول مصرف می‌کرده‌اند. این ترکیب می‌تواند شوال برانگیز باشد که آیا احتمال رویداد نشانگان در این روش درمانی افزایش نمی‌یابد، یا می‌تواند

یادآوری این نکته حایز اهمیت است که کلیه بیماران روانی بستری در بخش‌ها که بطور ناگهانی تشدید نشانه‌های سایکوتیک و تغییرات اتونومیک دارند، باید از نظر N.M.S بررسی شوند

پرسش گذشته را درباره کاربرد توأم هالوپریدول و کربنات لیتیوم، مطرح سازد (افزایش اثرات جانبی عصبی سمی^(۱)).

یادآوری این نکته حایز اهمیت است که کلیه بیماران روانی بستری در بخش‌ها که بطور ناگهانی تشدید نشانه‌های سایکوتیک و تغییرات اتونومیک دارند، باید از نظر N.M.S بررسی شوند.

تغییرات پاراکلینیک در کنار نشانه‌های بالینی یاد شده در جدول ۴ می‌توانند تکمیل کننده نشانگان باشند. لکوسیتوز در ۴۰ درصد از موارد مشاهده شد، ولی افزایش C.P.K از جمله نشانه‌های زودرس شروع نشانگان می‌باشد. در گروه مورد بررسی، این مطلب به ثبوت رسیده است.

افزایش آنزیمهای کبدی شامل S.G.O.T. و L.D.H. نیز از خصوصیات ویژه این نشانگان بوده که در گروه مورد بررسی دیده شده است.

۲۰٪ از بیماران با تشخیص نشانگان نورولپتیک بدخیم، در اثر عوارض قلبی عروقی، ریوی و یا کلیوی می‌میرند و در آن دسته از بیماران بهبود یافته، نشانه‌ها و شکایات بیمار بطور کامل از بین می‌رود. تشخیص زودرس می‌تواند از خطرات جدی این نشانگان پیشگیری نماید. برای نمونه در بیمار شماره ۵ چون تشخیص در

منابع برای مطالعه بیشتر:

سلطان زاده، اکبر (۱۳۷۱). سندرم ویلسون. مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره یازدهم، شماره ۴ (۲۱۰-۲۰۴).

Kaplan, H. I., Sadock, B. J. (1989). *comprehensive textbook of psychiatry* (4th ed.). Baltimore: Willims & Wilkins.

Kaplan, H. I., Sadock, B. J. (1991). *Synopsis of Psychiatry*. (6th ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.

Mackinnon, R. G., Yudofsky, S. C. (1991). *Principles of Psychiatric evaluation*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company.

همان ساعت‌های نخستین داده شد، با درمان مناسب از وخیم شدن بیماری پیشگیری شد. اما دو بیمار شماره ۱ و ۲ به دلیل تأخیر در تشخیص و درمان درگذشتند. تشخیص زودرس بیماری، می‌تواند ما را از کاربرد بیشتر نورولپتیکها در آغاز بیماری که نشانه‌های بیماری را افزایش می‌دهند بازدارد و از پیشرفت و وخیم شدن بیماری پیشگیری کند.



یافته‌های نو در زمینه بیماریهای روانی

اسکیزوفرنیا

در مقایسه بین بیماران اسکیزوفرنیک جوان و مسن که شروع زودرس داشته‌اند با بیماران اسکیزوفرنیکی که شروع دیر رس داشته‌اند، تفاوتی از نظر ارزیابیهای روانی - عصب شناسی مشاهده نشده است. به این ترتیب، یافته‌ها با زمان شروع بیماری ارتباط نداشته و با بیماران مبتلا به بیماری آلزهایمر مغایرت دارند.

Arch, Gen. Psy. June. 1994