

## Metastatik Gastrik Karsinomlu Bir Olguda Metoklopropamid İlişkili Nöroleptik Malign Sendrom

Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Metoclopropamide in a Patient with Metastatic Gastric Carcinoma

Meltem Baykara<sup>1</sup>, Efnan Algin<sup>2</sup>, Süleyman Büyükberber<sup>2</sup>, Gülnihal Tufan<sup>2</sup>, Burçak Cavnar<sup>3</sup>, Umut Demirci<sup>4</sup>, Uğur Coşkun<sup>2</sup>, Mustafa Benekli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), hipertermi, müsküler rijidite, şuur değişikliği, otonomik disfonksiyon, serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterize olup; nadir görülen ve fatal seyredebilen bir sendromdur. Metoklopropamid ilişkili NMS nadir fakat hayatı tehdit eden bir durumdur. Metoklopropamid ilişkili NMS, metoklopropamidin beyindeki dopamin reseptörlerini bloke etmesi ve güçlü kolinerjik stimülasyon etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Biz burada metastatik mide kanseri tanısıyla takip edilirken emezis nedeniyle metoklopropamid kullanımı sonrasında NMS gelişen bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Nöroleptik malign sendrom, metoklopropamid, dopamin reseptör blokörleri

**Geliş Tarihi:** 11.12.2012

**Kabul Tarihi:** 26.05.2013

### ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare syndrome which can be fatal and characterized by hyperthermia, muscular rigidity, changes in consciousness, autonomic dysfunction, increased serum creatinine kinase and leukocytosis. We present a case with metastatic gastric cancer developed neuroleptic malignant syndrome after metoclopropamide treatment. Metoclopropamide-associated neuroleptic malignant syndrome is a rare life-threatening condition. It occurs due to blockade of dopamine receptors by metoclopropamide in brain and high cholinergic stimulation.

**Key Words:** Neuroleptic malignant syndrome, metoclopropamide, dopamine receptor blocker

**Received:** 12.11.2012

**Accepted:** 05.26.2013

### GİRİŞ

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), hipertermi, müsküler rijidite, şuur değişikliği, otonomik disfonksiyon, serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme ve lökositoz ile karakterize olup; nadir görülen ve fatal seyredebilen bir sendromdur. Etiyolojisinde bazal ganglia ve hipotalamustaki dopamin reseptör blokajının rol oynadığı; dopamin blokajı yapan nöroleptik ve anti-parkinson ilaçların kullanılıp aniden kesilmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (1). Nadiren metoklopropamid, levomepromazin, paroksetin ve antikolinergik ilaçların kullanılması ve aniden kesilmesine bağlı olarak da NMS gelişebileceği bildirilmektedir (2).

Biz burada metastatik mide kanseri tanısıyla takip edilirken metoklopropamid kullanımı sonrasında NMS gelişen bir olguyu sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında metastatik nöroendokrin mide kanseri tanısıyla takip ve tedavi edilen kadın hasta, palyatif subtotal gastrektomi sonrası devam eden oral alım bozukluğu, bulantı ve kusma şikayetleriyle hospitalize edildi. Gastroskopi yapılarak anastomoz hattında darlık saptandı. Yapılan değerlendirmelerde hipopotasemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi saptanarak uygun şekilde replase edilmeye başlandı. Bulantı şikayetine yönelik 30 mg/gün dozunda parenteral metoklopropamid verildi. Bu tedavinin ilk dozundan 24 saat sonra başdönmesi ve nistagmus; 48 saat sonra ise 38°C ateş, taşikardi, hipotansiyon, üst ve alt ekstremitelerde kasılmalar, kaslarda rijidite ve ataksi gelişti. Elektrolit replasmanına devam edilirken metoklopropamid tedavisi kesildi.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Meltem Baykara, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye. Tel. 0533 655 00 69 Faks: 0 264 255 21 02 E-posta: meltembaykara@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.14>

Birkaç saat sonra bilinci kapandı. Ağrılı uyaran yanıtı olmakla birlikte sesli ve sözel uyaran yanıtı yoktu. Glasgow koma skalası 6 (G2 V1 M3) olarak belirlendi. Kranial magnetik rezonans görüntüleme patolojik bulguya rastlanmadı. EEG'si normal bulundu. Nörolojik paraneoplastik sendrom olma olasılığı göz önüne alınarak serumda paraneoplastik panel (ANTI-Hu/ANNA-1, ANTI-Ri/ANNA-2, ANTI-Yo/PCA-1, ANTI-Ma2/Ta, ANTI-AMPHIPHYSIN, ANTI-CV2) çalışıldı. Ancak negatif bulundu. Serum CPK düzeyi 2464 IU/L (25-175 IU/L), lökosit düzeyi ise  $12.8 \times 10^3/\mu\text{L}$  olarak yüksek saptandı. Enfeksiyon tablosu ekarte edilerek; bu bulgular doğrultusunda metoklopropamid ilişkili nöroleptik malign sendrom geliştiği düşünüldü. Nazogastrik kateter yoluyla 1.5 mg/gün pramipeksol (dopamin agonisti) bölünmüş 3 dozda, 5 mg/gün diazepam, 200 cc/saat iv hidrasyon, uygun şekilde parenteral potasyum, kalsiyum ve magnezyum replasmanı ve hipotansif olması nedeniyle 10 mcg/kg/dk dopamin infüzyonu verildi. Pramipeksol'ün ilk dozundan 24 saat sonra bilinci açılarak sözel uyarılara yanıt vermeye başladı. Tedavinin 48. saatinde bakılan CPK (1593 IU/L) ve lökosit ( $8.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) düzeyinde gerileme saptandı. Takiplerinde CPK düşmeye devam ederek tedavinin 1. haftası sonunda normal sınırlara geriledi. Tedavinin 10. gününde nörolojik bulgularının tamamen düzelmesi üzerine pramipeksol dozu azaltılarak kesildi.

## TARTIŞMA

NMS, santral dopaminerjik sistemi etkileyen fenotiyazinler, butirofenonlar ve çeşitli atipik ajanların kullanılmasıyla gelişebilen, nadir görülen ancak fatal seyredebilen bir durumdur (3-5). NMS olgularının %20-40'da tablo ölümle sonuçlanmaktadır (6).

Nöroleptik ilaç kullanan hastalarda NMS gelişme insidansı %0.07-2.2 olarak bildirilmektedir (7). Palyatif tedavi amaçlı kullanılan ilaçlardan metoklopropamid, paroksetin, levomepromazin kullanımı ve antikolinerjik ilaçların aniden kesilmesi ile NMS oluşabilmektedir (8-14). Metoklopropamid ilişkili NMS, metoklopropamidin beyindeki dopamin reseptörlerini bloke etmesi ve güçlü kolinerjik stimülasyon etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır (11-14).

NMS'un karakteristik bulguları, bilinç durumunda değişiklikler, rijidite ve akineziyi de içeren ekstrapiramidal bulgular, otonomik disfonksiyon, hipertermi, terleme ve tremordur. Kaslarda rijidite gelişmesi majör bulgu olup sıklıkla myonekroz, myoglobinüri, serum CPK düzeylerinde artışla birlikte görülür. Rijiditeyle birlikte bazen tremor, diskinezi, disfaji, dizartri eşlik edebilir. Lökositoz sıklıkla görülür. Taşikardi, hiperventilasyon ve kan basıncı değişiklikleri görülür. Dehidratasyon sıkır ve rabdomyolizle birlikte dehidratasyon varlığı akut böbrek yetmezliğine neden olabilir ve bu NMS'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir (15-16). Bizim olgumuzda da NMS'ün bulguları; ateş, taşikardi, hipotansiyon, kaslarda rijidite, ataksi, bilinç kaybı, lökositoz ve CPK'da önemli derecede artış vardı.

Tedavide nöroleptik malign sendroma yol açtığı düşünülen nöroleptik ilaç hızla kesilmelidir. Hastanın elektrolit imbalansı ve dehidratasyonu uygun şekilde replase edilmelidir. Nörolojik bulgular ve konvülsiyon tablosu düzelmezse diazepam ya da lorazepam gibi benzodiazepinler tedaviye eklenmelidir. Tablo düzelmezse hastada kas rijiditesi belirgin ise dantrolen (0.25 mg/kg, günde 4 kez ile başlanıp, doz 3 mg/kg'a kadar artırılabilir) ağırlıklı olarak mental durum değişiklikleri varsa dopamin agonistleri bromokriptin (5 mg, günde 3 kez ile başlanıp doz günde 4 kez 20 mg'a kadar arttırılabilir) ya da pramipeksol (0.375-4.5 mg/gün, günlük doz 3'e bölünmelidir) tedaviye eklenmesi önerilmektedir (17). Bizim olgumuzda tedavide elektrolit imbalansı ve hidrasyon verildi. Ataksi, kaslarda rijidite tablosu için diazepam, dopamin agonisti olarak pramipeksol verildi. Tedavinin 24.saatinde hastanın bilinci açıldı. Takipte tüm bulgular tamamen düzeldi.

## SONUÇ

Günlük onkoloji pratiğinde metoklopropamid antiemetik ajan olarak sıkça kullanılmaktadır. Kanser hastalarında gerek kanserle ilişkili gerekse de kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların yan etkileri kompleks bulgulara yol açarak NMS tanısının konmasını güçleştirebilir. Ancak NMS'un başlangıç bulgularının erken tanınması mortalite ve morbiditeyi önemli oranda azaltır. Bu nedenle onkoloji klinik pratiğinde antiemetik tedavi alan, antiemetik olarak metoklopropamid alan hastalarda nadir görülen bu sendrom açısından uyanık-dikkatli olunması gereklidir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- 1.Robinson MB, Kennett RP, Harding AE, Legg NJ, Clarke B. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1304.
- 2.Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J* 2008; 84:121-6.
- 3.Norris B, Angeles V, Eisenstein R, Seale JP. Neuroleptic malignant syndrome with delayed onset of fever following risperidone administration. *Ann Pharmacother* 2006;40:2260-4.
- 4.Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2006;26:1180-2.
- 5.Knight ME, Roberts RJ. Phenothiazine and butyrophenone intoxication in children. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:299-309.
- 6.Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* 1984;3:302-7.
- 7.Kawanishi C, Onishi H, Kato D, Yamada T, Onose M, Hirayasu Y. Neuroleptic malignant syndrome in cancer treatment. *Palliat Support Care* 2005;3:51-3.
- 8.Spivak B, Gonen N, Mester R, Averbuch E, Adlersberg S, Weizman A. Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:207-9.
- 9.Tanii H, Fujita K, Okazaki Y. Neuroleptic malignant syndrome related to a switch to perospirone and anticholinergic withdrawal. *Am J Psychiatry* 2006;163:547-8.
- 10.Patterson J F. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *Southern Medical Journal* 1988; 81:674-5.
- 11.Cassidy T, Bansal SK. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. *British Medical Journal* 1988;296:214.
- 12.Krähenbühl S, Raisin J, Herren T. Malignant neuroleptic syndrome under metoclopramide and neuroleptics in anuria. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123:1359-62.
- 13.Bakri YN, Khan R, Subhi J, Kawi Z. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide antiemetic therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:189-90.
- 14.Brower RD, Dreyer CF, Kent TA. Neuroleptic malignant syndrome in a child treated with metoclopramide for chemotherapy related nausea. *J Child Neurol* 1989;4:230-2.
- 15.Sanai T, Matsui R, Hirano T, Torichigai S, Yotsueda H, Higashi H, Hirakata H, Iida M. Successful treatment of six patients with neuroleptic malignant syndrome associated with myoglobinemic acute renal failure. *Ren Fail* 2006;28:51-5.
- 16.Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2155-60.
- 17.Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J* 2008;84:121-6.