NOVIN Health Journal

مجله نوین سلامت

دوره دوم، شماره ۲، سال ۱۳۹۶، صفحه ۱۹-۱۵

گزارش مورد

گزارش یک مورد سندرم نورولپتیک بدخیم آتیپیک به دنبال مصرف کلوزاپین

حسین صالحی (MD)[۱و۲]، فرزان خیرخواه (MD)[۳*]

دریافت: ۹۵/۱۲/۳ اصلاح: ۹۵/۱۲/۲۸ پذیرش: ۹۵/۱۲/۳۰

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان آیت‌اله روحانی، بابل، ایران.
۳- پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

* **نویسنده مسئول:** دکتر فرزان خیرخواه
آدرس: پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۸۳۰۱
پست الکترونیک: drfarzankh@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: سندرم نورولپتیک بدخیم یا (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) عارضه‌ای است که معمولا به‌دنبال درمان با آنتی سایکوتیک‌ها ایجاد می‌شود. هدف از گزارش این مورد، معرفی یک مورد NMS آتیپیک بواسطه مصرف کلوزاپین بدون نشانه‌های اصلی NMS می‌باشد.

گزارش مورد: بیمار آقای ۴۹ ساله‌ای با سابقه اسکیزوفرنیا است که بدلیل اختلال هوشیاری بستری گردیده و تحت درمان با ۵۰۰ میلی‌گرم کلوزاپین در روز از ۵ ماه قبل بوده است. بیمار دچار تعریق فراوان، نوسانات فشار خون و تاکی‌کاردی بود. شک بالینی به NMS آتیپیک موجب اقدامات حمایتی و دارودرمانی در طی دوره بستری گردید که منجر به بهبودی کامل شد. بیمار تحت درمان با ۳۰ میلی گرم آری پیپرازول روزانه ترخیص و در پیگیری‌های ۴ ساله تاکنون بدون عارضه بوده است.

نتیجه‌گیری: علیرغم اینکه NMS در فرم کلاسیک به آسانی قابل شناسائی است اما اغلب در شروع نمای بالینی و سیر آن دارای تظاهرات ناهمگون می‌باشد و در صورت شک بالینی و درمان بموقع سیر خوش‌خیمی خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: سندرم نورولپتیک بدخیم، عوامل آنتی‌سایکوتیک، اسکیزوفرنیا، کلوزاپین

مقدمه

چیزی که امروز به نام (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) شناخته می‌شود در سال ۱۹۶۰ معرفی شد که آن زمان سندرم هیپرتونیک آکینتیک نامیده می‌شد (۱). این سندرم به‌صورت یک عارضه ایدیوسنکراتیک غیر شایع ولی مرگبار در اثر درمان با داروهای نورلپتیک شناخته می‌شود. این بیماری را در طیف وسیع‌تری با عنوان کاتاتونی مرگبار (Malignant catatonia) نیز دسته‌بندی می‌کنند (۲و۳). در کتاب تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-IV-TR) سندرم نورلپتیک بدخیم را در زیرگروه اختلالات حرکتی با منشأ دارویی با سفتی شدید عضلات، افزایش درجه حرارت بدن به همراه دو یا بیشتر از یافته‌هایی همچون تعریق، دیسفاژی، بی‌اختیاری ادراری، تغییرات سطح هوشیاری، موتیسم، فشارخون افزایش‌یافته یا متغیر و افزایش (Creatine phosphokinase, CPK) که با مصرف داروهای نورلپتیک مرتبط باشند، تعریف می‌کند (۴). لکوسیتوز، افزایش آنزیم‌های کبدی و ترمور هم از نشانه‌های دیگر این بیماری است. در بعضی از گزارش‌ها موارد NMS بدون علائم اصلی (سفتی و تب) مرتبط با آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم دیده شده است. بیماری ممکن است شروع سریع یا تدریجی داشته باشد. بروز آن در آمارهای مختلف از ۰/۷٪ تا ۲/۲٪ و با میانگین قابل‌قبول ۱٪ بیماران تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها برآورد شده است و مرگ‌ومیری بالغ بر ۱۰٪ دارد (۵). هم‌زمان با کاربرد بیشتر آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم، تجویز دوزهای کمتر و شناسایی زودتر، از میزان بروز و شدت آن کاسته شده است (۶). NMS می‌تواند در حین درمان با هرکدام از داروهای آنتی‌سایکوتیک ازجمله ریسپریدون (۷)، الانزاپین (۸)، پالی پیریدون (۹) ایجاد شود. در تظاهرات NMS ایجادشده توسط کلوزاپین تفاوت‌هایی نظیر سفتی و ترمور کمتر، تغییرات بیشتر فشارخون، تعریق و احتمال کمتر علائم خارج هرمی قبل از شروع تب وجود دارد (۱۰). عوامل افزایش ریسک بروز NMS شامل دهیدراتاسیون، بیماری‌های نورولوژیک همراه، سطح پایین آهن سرم، سابقه بیماری‌های خلق، سابقه قبلی کاتاتونی یا NMS، درمان همراه با لیتیوم، جنس مرد و سن پایین‌تر می‌باشد. در مورد پاتوفیزیولوژی بیماری، هایپودوپامینرژیکی که باعث تداخل در تنظیم دمای بدن می‌شود را

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-01-02]

مسئول دانسته‌اند. NMS همراه با مصرف آنتاگونیست‌های دوپامینی، قطع یکبارگی داروهای ضد پارکینسون و به‌ندرت با قطع یکبارگی داروهای آنتی‌سایکوتیک در ارتباط بوده است. با توجه به اینکه گیرنده‌های دوپامینی به‌طور وسیع در (Central Nervous System, CNS) و نخاع پراکنده‌اند، محتمل است که نشانه‌های مختلف دیده‌شده در NMS به علت اختلال تنظیم دوپامین در مناطق مختلف باشد، چنانچه بلوک گیرنده‌های مرکزی دوپامینی در هیپوتالاموس می‌تواند باعث هیپرترمی و سایر علائم دیس اتونومی باشد (۱۱). تداخل در ارتباطات دوپامینی نیگرواستریاتال نیز می‌تواند باعث ترمور و سفتی شود (۱۲). تغییرات سطح هوشیاری نیز شاید به‌صورت ثانویه به پردمایی و تأثیرات بر روی ارتباطات دوپامینی مزوکورتیکال باشد (۱۰). با توجه به غیر شایع بودن بروز NMS بدون علائم اصلی مانند تب، سفتی عضلات و ایجاد تردید در تشخیص به‌موقع آن و نیز تحت تأثیر قرار دادن روند درمان، به معرفی بیماری با NMS آتیپیک به‌دنبال مصرف کلوزاپین می‌پردازیم.

گزارش مورد

بیمار مرد ۴۹ ساله‌ای بودند که از ۱۵ سالگی با تشخیص Schizophrenia تحت درمان و مراقبت روان‌پزشکی بوده‌اند و آخرین بار در مردادماه ۹۲ در بیمارستان ایرانیان تهران بستری و با رژیم‌درمانی ۵۰۰ میلی‌گرم کلوزاپین در روز ترخیص گردیده و تا زمان مراجعه در بهمن‌ماه همان سال قادر بوده از عهده امور روزمره خود براید و به تنهائی زندگی کند.

در زمان مراجعه بیمار شکایت اصلی خود را داشتن وسواس می‌دانست و از گرفتن عضلات شکم و دست‌وپا نیز شاکی بود و از چند روز پیش با علائمی ازجمله احساس گرفتگی، سفتی و کشیدگی عضلات، تغییر در رفتار و وضعیت شناختی به همراه تعریق شدید مواجه بود. سابقه اعمال خشونت‌بار، مصرف مواد، بیماری‌های مدیکال و اقدام به خودکشی در ایشان وجود نداشت. چهره بیمار رنگ‌پریده بود و صحبت‌های وی به دلیل لکنت زبان، تکرار جملات و فشار کلام به‌سختی قابل‌فهم بود. بی‌قراری و سراسیمگی روانی حرکتی در وی مشهود بود. علائم خلقی برجسته نداشت و اسپاسم‌های عضلانی را مرتبط به این می‌دانست که کسی دست او را می‌گیرد و می‌کشد. هذیان گزند و آسیب داشت. توهمات و هذیان‌های بارز دیگری در وی یافت نشد.

یافته‌ها

علائم حیاتی وی در بدو ورود: دمای بدن= ۳۷ درجه، PR برابر ۱۰۰/min، BP برابر ۱۲۰/۸۰ mmHg، RR برابر ۱۷/min، درشمارش خون WBC برابر با ۱۱۶۰۰ در هر میکرولیتر با ۷۸٪ نوتروفیل و ۲۰٪ لنفوسیت،۱۲/۳ g/dl هموگلوبین و ۱۶۷۰۰۰ پلاکت در هر میکرولیتر خون بهمراه ESR برابر ۲۷ mm داشت. روز بعد در آزمایشات وی sGPT برابر با۵۷۰ u/L، sGoT برابر با ۱۴۰ u/L، Cr برابر با ۱/۸ mg/dL، BUN برابر با ۳۲ mg/dL و CPK برابر با ۴۱۵۰۰ u/L گزارش گردید. با توجه به تشخیص‌های افتراقی متعدد ازجمله بیماری‌های عفونی، سیستم ایمنی، اختلالات اولیه CNS، مسمومیت‌ها و تداخلات دارویی بیمار پس از قطع فوری کلوزاپین جهت بررسی بیشتر به بخش داخلی منتقل شد. ضمن بررسی‌های گسترده جهت رد تشخیص‌های افتراقی، لورازپام ۱ میلی‌گرم خوراکی هر ۶ ساعت برای بیمار شروع شد. در بخش داخلی برای کاهش بی‌قراری از هالوپریدول ۵ میلی‌گرم عضلانی در دو روز متوالی استفاده شد که متعاقباً بیمار به دلیل مشکلات تنفسی و اسپاسم‌های عضلانی به ICU منتقل گردید و تشخیص NMS به فرم آتیپیک بدون تب و سفتی مسجل شد. پس از ۴ روز بستری در بخش ICU و شروع درمان دارویی NMS با ۳/۵ میلی‌گرم Bromocriptine bd، ۲ میلی‌گرم Lorazepam TDS و ۱۰۰ میلی‌گرم Amantadine100mg bd به همراه اقدامات حمایتی، بیمار مجدداً به بخش داخلی و پس از ۴ روز به بخش روان‌پزشکی انتقال پیدا کرد.

جدول ۱. سیر تغییرات در فراسنجه‌های بیوشیمیایی خون

روز	WBC**** (µL)	GOT*** (u/L)	GPT** (u/L)	CPK* (u/L)
۱	۱۵۵۰۰	۱۴۲	۵۹	
۲	۹۱۰۰	۴۹۰	۱۲۰	۴۱۵۰۰
۵	۷۶۰۰	۴۱۳	۱۶۶	۱۲۰۰۰
۶	۱۳۱۰۰	۲۲۰	۱۱۹	۷۵۰۰
۷	۱۳۷۰۰	۱۸۶	۱۱۱	۶۳۰۰
۸	۱۲۳۰۰		۱۰۴	۴۱۲۰
۱۴	۶۴۰۰	۳۰	۹۳	
۱۵	۵۳۰۰	۳۷	۶۵	۱۲۰
۱۸		۳۵	۴۰	۱۱۶
۱۹		۲۱	۵۳	۸۵
۳۳		۱۸	۱۶	۶۹

* Creatine phosphokinase (کراتین فسفوکیناز)

** Glutamic pyruvic transaminase (گلوتامیک پیروویک ترانس آمیناز)

*** Glutamic oxaloacetic transaminase (گلوتامیک اگزال استیک ترانس آمیناز)

**** White blood cell (گلبول های سفید)

در بخش اعصاب و روان، با بهبود علائم بالینی ازجمله تعریق، گرفتگی و اسپاسم‌های عضلانی، بهبود وضعیت‌شناختی بیمار، ثبات فشارخون و ضربان قلب، هم‌زمان با پایش مکرر آنزیم‌های کبدی، تعداد WBC و CPK در ابتدا کاربامازپین ۳۰۰ میلی‌گرم در روز و لورازپام ۴ میلی‌گرم در روز شروع شد. با توجه به عدم پاسخ مناسب بالینی بیمار در طی دوره درمان با کلوزاپین تصمیم به شروع آری‌پیپرازول با حداقل دوز گرفته شد. پس از دو هفته از قطع کلوزاپین، آری پیپرازول ۲/۵ میلی‌گرم در روز شروع شد و طی دو هفته به دوزهای درمانی ۳۰ میلی‌گرم برای آری‌پیپرازول و ۱۰۰۰ میلی‌گرم کاربامازپین روزانه افزایش یافت. بیمار با بهبودی علائم اولیه بدون

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-01-02]

داشتن اسپاسم‌های عضلانی، تعریق، تغییرات فشارخون و ضربان قلب و بازگشت پارامترهای بیوشیمی به طبیعی، بدون داشتن توهمات و هذیان‌های واضح و با عملکرد شناختی قابل‌قبول ترخیص شد. بیمار پس از ۴ سال باکیفیت قابل‌قبول تعاملات اجتماعی با کامپلیانس دارویی مناسب و بدون عوارض قابل‌ذکر کماکان تحت درمان دارویی فوق می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

بروز NMS به‌واسطه کلوزاپین نادر می‌باشد (۱۳)، همچنین تظاهرات غیرمعمول آن دلیل گزارش این مورد بوده است. منتظر ماندن برای تب و سفتی می‌تواند تشخیص و درمان این عارضه بالقوه خطرناک را به تعویق بیاندازد. در مطالعه Niafar و همکاران به معرفی خانم ۲۸ ساله‌ای پرداخته شد که مبتلا به اختلال افسردگی اساسی بوده و به علت بروز علائم سایکوتیک در آخرین دوره پس از چند ساعت از تجویز آمپول فلوفنازین دکانوات دچار NMS شد (۱۴).

در ویرایش پنجم کتاب تشخیصی و آماری اختلالات روانی مطرح گردیده است که شروع تظاهرات و سیر NMS ناهمگون بوده و معیارهای تشخیصی بااهمیت تنها بر اساس توصیه‌های موردتوافق ذکر شده‌اند. تب و تعریق را جنبه متمایزکننده NMS از سایر عوارض نورولوژیک داروهای آنتی‌سایکوتیک و سفتی را از نشانه‌های بارز آن دانسته و اشاره‌ای به تعداد مشخص و یا نشانه‌های اجباری برای تشخیص NMS نکرده است (۱۵). با توجه به مطالب ارائه‌شده از ویرایش پنجم کتاب تشخیصی و آماری اختلالات روانی، از نکات آموزشی این مطالعه می‌توان به این امر اشاره نمود که چنانچه صرفاً از روی معیارهای پژوهشی DSM-IV برای بیمار تشخیص‌گذاری کنیم ملاحظه می‌شود که به علت عدم افزایش دمای بدن بیمار ملاک‌های کامل تشخیصی فراهم نمی‌گردد. ولی باید توجه داشت که ملاک‌های تشخیصی حاضر برای هر اختلال روانی صرفاً یک راهنمای کلی و زبان مشترک جهت تشخیص‌گذاری ارائه شدند. لذا باید خاطرنشان کرد که ممکن است با تکیه‌بر قضاوت بالینی حتی در صورت نداشتن ملاک‌های کامل یک اختلال را به‌موقع تشخیص داد.

جنبه دیگر این گزارش مورد بروز NMS به دنبال مصرف کلوزاپین بوده است که موارد اندکی گزارش شده است و اطلاعات زیادی در این زمینه در دست نمی‌باشد. Tseng و همکاران به گزارش دو مورد بروز NMS آتیپیک به دنبال مصرف ترکیبی کلوزاپین و آری‌پیپرازول پرداختند. بیمار اول مرد مبتلا به اسکیزوفرنیا با سابقه NMS در روز ۲۵ درمان بوده که دچار NMS آتیپیک با علائم سفتی، افزایش کراتین کیناز و استپور شد. مورد دوم خانم مبتلا به اختلالات اسکیزوافکتیو بدون سابقه NMS بوده که در روز ۱۱، بیمار دچار تب خفیف، دلیریوم و سفتی شد که تحت درمان حمایتی مرخص گردید (۱۶).

این پژوهش با این هدف انجام شد تا بتواند شرایط بروز متفاوت این بیماری را علنی ساخته و متعاقب آن تشخیص به‌موقع صورت گیرد و درمان مناسب آن انتخاب شود. این امر ازاین‌جهت حائز اهمیت است که تشخیص به‌موقع و به‌تبع آن درمان مناسب آن کمک شایانی به کیفیت زندگی بیمارانی خواهد بود که به دنبال مصرف آنتی‌سایکوتیک‌های مختلف دچار NMS می‌شوند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی همکاران محترم در بیمارستان شهید یحیی نژاد، بخش روان‌پزشکی و مدارک پزشکی کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافعی وجود ندارد.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-01-02]

References

1. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry. 1980;41(3):79-83.
2. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? Biol Psychiatry. 1996;40(5):431-3.
3. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment: Cambridge University Press; 2006.
4. Spitzer RL, Kroenke Md K, Williams JB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Third Edition (DSM-III): American Psychiatric Association; 1980.
5. Zisselman MH, Jaffe RL. ECT in the treatment of a patient with catatonia: consent and complications. Am J Psychiatry. 2010;167(2):127-32.
6. Strawn JR, Keck Jr M, Paul E, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007;164(6):870-6.
7. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. Encephale. 2008;34(6):618-24.
8. Srivastava A, Borkar HA, Chandak S. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome in a patient with paranoid schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63(1):119-21.9. Nayak RB, Bhogale GS, Patil NM, Chate SS, Pandurangi AA, Shetageri VN. Paliperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(1):E14-E5.
10. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. CNSDrugs. 2009;23(6):477-92.
11. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis. 2000;31(Supplement_5):S157-S61.
12. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth. 2000;85(1):129-35.
13. Tsai G, Crisostomo G, Rosenblatt ML, Stern TA. Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. Ann Clin Psychiatry. 1995;7(2):91-5.
14. Niafar R, Ghavam M, Khalilzadeh R. A case report of atypical malignant neuroleptic syndrome. J Urmia Univ Med Sci. 2003;14(2):9-15.
15. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Publishing; 2013.
16. Tseng P-T, Chang Y-C, Chang C-H, Wang H-Y, Cheng Y-S, Wu C-K, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome in patients treated with aripiprazole and clozapine: a case-series study and short review. Int J Psychiatry Med. 2015;49(1):35-43.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-01-02]

NOVIN Health Journal

Case Report

A Case of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome following Clozapine Treatment

Hossein Salehi (MD)[1,2], Farzan Kheirkhah (MD)[3*]

Received: 21 Feb 2017 **Revised: 18 Mar 2017** **Accepted: 20 Mar 2017**

Abstract

Background and Objective: Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is an adverse effect of antipsychotic medication. Here, we described an atypical NMS case following treatment with clozapine, without the main clinical features (fever and rigidity) of NMS.

Case report: This report described a rare case of NMS in a 49- year old male with schizophrenia, under treatment with 500mg/day clozapine since 5 months ago, and admitted for evaluation of altered mental status. Additional clinical findings included severe diaphoresis, fluctuating blood pressure and tachycardia. After diagnosis of NMS, treatment with supportive and pharmaco-therapeutic measures were immediately initiated, resulting in complete resolution of symptoms. He was discharged with 30mg aripiprazole daily and presents no side effects in 4 years of follow up.

Conclusion: Although NMS can be easily recognized in typical presentation, but it could be consist of different types of onset, clinical findings and course, and also it can present a benign prognosis if recognized and treated early.

1. Student Research Committee, Babol university of medical sciences, Babol, Iran.
2. Clinical Research Development Center, Ayatollah Rohani Hospital, Babol university of medical sciences, Babol, Iran.
3. Health Research Center, Babol university of medical sciences, Babol, Iran.

*** Corresponding Author:**
Dr. Farzan Kheirkhah
Address: Ayatollah Rohani Hospital, Ganjafrooz Street, Babol, Iran.
Tel: +98 11 32238301
Email: drfarzankh@yahoo.com

Keywords: Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), Antipsychotic agents, Schizophrenia, Clozapine.

Please cite this article as: Salehi H, Kheirkhah F. A Case of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome following Clozapine Treatment. Novin Health J. 2017; 2(2):15-19.

[Downloaded from crms.mubabol.ac.ir on 2026-01-02]