

“คนไข้โรคจิตไข้สูง ตัวแขนขาเกร็ง”

ผู้ป่วยหญิงไทยโสดอายุ 37 ปี ทำงานบ้านอยู่ที่ กทม.

อาการสำคัญ

ตัวเกร็ง แขนขาเกร็ง ตาค้าง 1 วันก่อนมา รพ.

เมื่อ 3 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น schizophrenia ได้รับการรักษาแต่ไม่สม่ำเสมอ
ล่าสุดได้ยา haloperidol, trihexyphenidyl และ diazepam 1 วันก่อนมา รพ. ซึม ตาค้าง ตัวแขนขา
เกร็ง มีไข้ตัวร้อนหนาวสั่น ญาติจึงพามา รพ.

อภิปราย

ในผู้ป่วยด้วยโรคจิตที่รับประทานยาดังกล่าว นอกเหนือจากแพทย์จะนึกถึงสาเหตุทั่วไปที่
ทำให้เกิดไข้และแขนขาเกร็งแล้ว จะต้องไม่ลืมนึกถึงผลจากการใช้ยา antipsychotic ที่ผู้ป่วยได้รับว่าจะ
เป็นสาเหตุทำให้เกิด neuroleptic malignant syndrome (NMS) ด้วย

ผลการตรวจร่างกาย

T 39°C RR 30 PR 120 BP 140/90

stuporose, no response to verbal command

Fundi √ Pupils √

rigid neck and generalized cogwheel rigidity of limbs

DTR's +++ +++

P

↓

↓

ผลการตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการ

Urine : brownish

sp gr 1.030 pH 6

protein 3+ RBC +++ WBC > 100/HPF

Hb 12.8 Hct 38 WBC 13500 N 95 L 3 M 2 Platelets

261000

BUN 122 Cr 7.0 Uric Acid 10.5

CPK 1443 Na⁺ 129 K⁺ 6.4 Cl⁻ 91 Co₂ 12.8

อภิปราย (ต่อ)

อาการไข้ ซึม แขนขาเกร็งแบบ cogwheel rigidity ประกอบกับปัสสาวะสีเข้มผิดปกติ
มี protein และ RBC อีกทั้ง CPK ในเลือดสูงผิดปกติ รวมทั้ง BUN และ Cr เป็นลักษณะที่พบใน NMS

ซึ่งมีการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อลาย (Rhabdomyolysis) และ myoglobin ไปรบกวนการทำงานของไต การตรวจปัสสาวะจึงควรตรวจหา myoglobin ด้วย

หลังจากได้รับการรักษาด้วย haemodialysis และยา bromocriptine & clonazepam ผู้ป่วยค่อยๆ ดีขึ้นจนออกจากโรงพยาบาลหลังจากรักษาตัวอยู่ 6 สัปดาห์ และเมื่อมาตรวจใน 1 เดือนต่อมาอาการดีขึ้นมากแต่ยังมีสั่นและมีแขนขาเกร็งๆ บ้างโดยผู้ป่วยได้ยา bromocriptine และ levodopa & benserazide ไปรับประทาน

อภิปรายเพิ่มเติม

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ไม่บ่อย รายงานเป็นครั้งแรกเป็นภาษาฝรั่งเศสโดย Delay และคณะเมื่อปี ค.ศ. 1960 (เอกสารหมายเลข 1) ในประเทศไทย ก็เป็นที่รู้จักกันโดยรายงานหลังสุดที่ผมอ่านพบเป็นรายงานจาก รพ.สถาบันประสาท โดยแพทย์หญิงรัชณี บุญยกาญจนกร (เอกสารหมายเลข 2)

NMS หรือ acute dopamine deficiency syndrome พบได้ไม่บ่อย มักจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยทางจิตที่ได้ยา neuroleptic ซึ่งมีความเสี่ยงอยู่ระหว่างร้อยละ 0.1 ถึง 2.5 (เอกสารหมายเลข 3) ในผู้ป่วยรายนี้ยาที่น่าจะเป็นตัวทำให้เกิดโรคนี้นี้คือ haloperidol ยาตัวอื่นที่มีรายงานว่าทำให้เกิดกลุ่มอาการนี้ได้ ได้แก่

clozapine, olanzapine, risperidone, lithium, carbamazepine (เอกสารหมายเลข 4), tricyclic antidepressants และ metoclopramide ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันแพร่หลาย ยาประเภท selective serotonin reuptake inhibitors หรือ SSRI และ venlafaxine (เอกสารหมายเลข 5) รวมทั้ง donepezil ซึ่งเป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ก็ทำให้เกิดกลุ่มอาการนี้ได้ (เอกสารหมายเลข 6) นอกจากนี้คนไข้โรคพาร์กินสันที่ได้รับยา levodopa หรือ dopamine agonist อยู่และหยุดยาไปก็มีอาการคล้าย NMS ได้ (เอกสารหมายเลข 7)

NMS มักจะเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยาที่กล่าวไปได้ 3 ถึง 9 วัน แต่ที่น่าทึ่งมากก็คือ NMS อาจเกิดขึ้นในวันแรกที่ได้รับยาหรือไปเกิดขึ้นเอาหลังจากได้ยาไปเป็นปีๆ ก็ได้ (เอกสารหมายเลข 8) และทำให้อาการนี้จึงเกิดขึ้นในผู้ป่วยเพียงหนึ่งใน 200 รายที่ได้รับยาที่กล่าว ! ถ้าเกิด NMS ขึ้น ครั้งหนึ่งแล้วผู้ป่วยมีโอกาสเป็นอีกมากถ้าได้รับยาที่ได้ทำให้เกิดอาการแต่ไม่เกิดทุกครั้งเสมอไป แต่แพทย์ไม่มีวิธีที่ป้องกันไม่ให้เกิด NMS ขึ้น เคยมีรายงานจากญี่ปุ่นว่าพันธุกรรมอาจจะมีส่วนโดยพบ gene ผิดปกติในผู้ป่วย NMS 2 ราย gene ดังกล่าวคือ CYP2D6 เกิดกลายพันธุ์ซึ่ง gene นั้นมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับในการ metabolize ยาที่เป็นตัวการที่ก่อให้เกิดกลุ่มอาการ NMS (เอกสารหมายเลข 9)

มีภาวะอย่างอื่นที่ทำให้มีอาการคล้าย NMS คือ Malignant Hyperthermia (MH) ที่ผู้ป่วยเกิดมีอาการหลังจากได้ยาสลบและ succinylcholine MH เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มี gene กลายพันธุ์ ได้แก่ ryanodine receptor gene ที่ chromosome 19q รวมทั้ง gene ที่ควบคุม calcium channel ที่ chromosome 3q 5q และ 7q ในกลุ่มอาการนี้ความผิดปกติอยู่ที่กล้ามเนื้อเพราะยาสลบไปทำให้ calcium ions ออกมาจาก sarcoplasmic reticulum มากผิดปกติทำให้กล้ามเนื้อเกร็งและมีไข้สูง (เอกสารหมายเลข 11 และ 12) อีกภาวะหนึ่งคือกลุ่มอาการ Serotonin (SS) ที่เกิดจากมี neurotransmitter, serotonin ในสมองที่ receptor 5HT_{1A} และ 5HT₂ หลังออกมากเนื่องจากยา antidepressant ผู้ป่วยด้วยอาการนี้จะมีอาการทางสมองคือ สับสน พฤติกรรมเปลี่ยน ตัวสั่น กระตุก นอกจากนี้ยังมีไข้สูงซึ่งคล้าย NMS แต่อาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเดินพอจะช่วยแยกจาก NMS ได้ (เอกสารหมายเลข 13, 14 และ 15)

ผมขอพูดถึง Creatine phosphokinase (CPK) ที่สูงในผู้ป่วยด้วยโรคนี้นี้ CPK เป็น enzyme ที่พบในกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ CPK ประกอบด้วย M และ B ยูนิท ในกล้ามเนื้อ

ลายจะเป็น CK-MM เป็นส่วนใหญ่ เป็นที่ทราบกันมากกว่า 40 ปีแล้วว่าคนปกติถ้าออกกำลังกายมากๆ CPK สูงขึ้นได้ (เอกสารหมายเลข 16) เป็นเรื่องที่ควรทราบไว้เพราะเคยถึงกับมีรายงานผู้ป่วยทางจิตที่รับประทานยา haloperidol และพบระดับ CPK ในเลือดสูงแต่ไม่มีอาการอะไรที่พบใน NMS เป็นเพราะการออกกำลังกายที่ผิดปกติไปก็มี กล่าวคือ การออกกำลังกายใดๆ ก็ตามที่กำลังเนื้อเยื่อขณะที่พยายามออกกำลังกาย เช่น การวิ่งลงเขา การออกกำลังกายวิดพื้นและการตีกรรเชียงเรือ เป็นต้น (เอกสารหมายเลข 17) ใน NMS เอนไซม์ เช่น SGOT, PT และ CPK รั่วออกจากเซลล์กล้ามเนื้อที่เสีย ระดับ CPK สูงผิดปกติได้มากและอยู่นานหลายวัน (เอกสารหมายเลข 18) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยทางจิตเวชที่ได้รับการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อก็พบมี CPK ในเลือดสูงอยู่ได้ 2-3 วันโดยไม่ได้เป็น NMS (เอกสารหมายเลข 19)

สำหรับเรื่องการรักษา NMS ในผู้ป่วยรายนี้อันตรายเป็น acute renal failure จาก myoglobinuria จึงได้ทำ haemodialysis พร้อมกันยังได้ให้ยา bromocriptine ซึ่งเป็น dopamine receptor agonist ซึ่งเป็นยาที่ใช้ได้ผลและใช้มาเกือบ 20 ปีแล้ว (เอกสารหมายเลข 20) ยาอีกตัวหนึ่งที่ใช้ได้ผลคือ dantrolene ซึ่งมีฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อใช้ควบกับ bromocriptine แต่ไม่ได้ใช้ในรายนี้ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานการใช้ methylprednisolone เป็น pulse therapy ควบกับยาที่กล่าวไปด้วยพบว่าได้ประโยชน์ โดย ผู้ป่วยหายเร็วขึ้น (เอกสารหมายเลข 21)

Rhabdomyolysis เกิดจากสาเหตุได้หลายอย่าง เป็นปัญหาที่ซับซ้อนในการรักษาโดย อายูรแพทย์ ผมเลยถือโอกาสให้บทความเกี่ยวกับเรื่องนี้ที่เพิ่งลงตีพิมพ์ไว้ด้วย (เอกสารหมายเลข 22)

แนะนำเอกสาร

- 1) Delay J, Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. In : Handbook of Clinical Neurology. Vol. 6 Diseases of the basal ganglia. Eds : Vinken PJ, Bruyn GW. North Holland Publishing. 1968; pp. 248-66.
- 2) Boonyakarnjanakorn R. Neuroleptic malignant syndrome. A case report. J Prasat Neurol Institute 2000; 2: 16-21.
- 3) Kornhuber J, Weller M. Neuroleptic malignant syndrome. Curr Opin Neurol 1994; 7: 353-7.
- 4) O'Grifoa FM, Voris JC. Neuroleptic malignant syndrome associated with carbamazepine. So Med J 1991; 84: 1378-9.
- 5) Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. Lancet 2000; 354: 289.
- 6) Ohkoshi N, Satoh D, Nishi M, Shoji S. Neuroleptic malignant-like syndrome due to donepezil and maprotiline. Neurology 2003; 60: 1050-1.
- 7) Keyser DL, Rodnitzky RL. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy. Arch Intern Med 1991; 151: 794-6.

- 8) Pearlman CA. Neuroleptic malignant syndrome : a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 257-73.
- 9) Kawanishi C, Shimoda Y, Fujimaki J, Onishi H, Suzuki K, Hanihara T, et al. Mutation involving cytochrome P 450IID 6 in two Japanese patients with neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Sci* 1998; 160: 102-4.
- 10) Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome : implications for antipsychotic therapy. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3: 89-95.
- 11) Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352: 1131-6.
- 12) Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia. *Anaesthesiology* 2004; 100: 1076-80.
- 13) Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 527-33.
- 14) Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome : review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 208-21.
- 15) Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Annaesth Intensive Care* 2005; 33: 181-7.
- 16) Vejjajiva A, Teasdale GM. Serum creatine kinase and physical exercise. *Br Med J* 1965; 5451: 1653-4.
- 17) Gralton E, Wildgoose J, Donovan WM, Wilkie J. Eccentric exercise and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1114.
- 18) Gurrera RJ, Romero JA. Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 634-40.
- 19) Wilhelm K, Curtis J, Birkett V, Kenney-Herbert J. The clinical significance of serial creatine phosphokinase estimations in acute ward admissions. *Aust NZ J Psychiatry* 1994; 28: 453-7.
- 20) Dhib-Jalbut S, Hasselbrook R, Mouradian MM, Means ED. Bromocriptine treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 69-73.

21) Sato Y, Asoh T, Metoki N, Satoh K. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 574-6.

22) Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis : an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377-85.