Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

A Case Report of Neuroleptic Malignant Syndrome during Methadone Therapy

M. J. Nasr [1], A. H. Zohrevand (MD)[2], D. Hosseini Talari (MD)[3], A. Alizadeh Khatir (MD)[*4]

1.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

2.Department of Neurosurgery, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

3.Department of Psychiatry, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

4.Mobility Impairment Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

Article Type

Case Report

Received:
Mar 4th 2022
Revised:
Apr 9th 2022
Accepted:
May 15th 2022

ABSTRACT

Background and Objective: Methadone is an opioid agonist used for the treatment of addiction to opioid drugs. Toxic leukoencephalopathy can cause serious problem and even be life-threatening. Methadone-induced leukoencephalopathy is a rare condition of this toxicity. Because of the importance of this situation and its treatment, we aim to report a case who is diagnosed as Methadone-induced leukoencephalopathy.

Case Report: A 63-year-old man referred with non-persistent fever, drowsiness, rigidity and suspected of neuroleptic malignant syndrome (NMS). He was addicted to opioid from young age. He was on maintenance therapy with 80 mg methadone syrup from 2 months ago. After the appearance of symptoms including delirium, impaired attention and consciousness, treatment was performed with half a tablet of haloperidol 0.5 mg twice a day before rigidity and fever. Multiple lesions were seen in baseline CT-Scan and MRI. Toxic laboratory examination showed methadone was positive and other toxins and opioids were negative. After two weeks, second MRI showed rapid progressive lesions in white matter. Thus, it was diagnosed as Methadone-induced leukoencephalopathy in addition to NMS. Hydration, bromocriptine tablets 2.5 mg twice a day, methadone tapering and haloperidol discontinuation were performed. After two months, the patient's consciousness was better and his CPK and LDH tests were normal.

Conclusion: Methadone-induced leukoencephalopathy is a very rare condition, but it is important for physicians to consider this diagnosis in patients using methadone, especially when they show neurological and psychiatric signs and symptoms. That's because early methadone tapering can reduce and stop toxicity on the white matter of the brain.

Keywords: *Methadone, Leukoencephalopathy, Neuroleptic Malignant Syndrome*.

Cite this article: Nasr MJ, Zohrevand AH, Hosseini Talari D, Alizadeh Khatir A. A Case Report of Neuroleptic Malignant Syndrome during Methadone Therapy. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 423-7.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

[*]Corresponding Author: A. Alizadeh Khatir (MD)
Address: Mobility Impairment Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
Tel: +98 (11) 32199592. **E-mail:** alizade.ali83@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1401.24.1.50.6]
[DOI: 10.22088/jbums.24.1.423]

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

گزارش یک مورد سندرم نورولپتیک بدخیم در هنگام درمان با متادون

محمدجواد نصر [۱]، امیرحسین زهره وند (MD)[۲]، داوود حسینی تالاری (MD)[۳]، علی علیزاده خطیر (MD)[۴*]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. مرکز تحقیقات اختلال حرکت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله

گزارش مورد

دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۳
اصلاح: ۱۴۰۱/۱/۲۰
پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۲۵

چکیده

سابقه و هدف: متادون یک آگونیست اپیوئیدی بوده که برای درمان وابستگی به مواد مخدر استفاده می شود. توکسیک لکوآنسفالوپاتی می تواند باعث مشکلات جدی و حتی تهدید کننده حیات شود. لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون یک وضعیت نادر از این مسمومیت است. به دلیل اهمیت وضعیت این بیماری و درمان آن، موردی از متادون لکوآنسفالوپاتی گزارش می گردد.

گزارش مورد: بیمار مرد ۶۳ ساله ای است که با تب گهگاهی، خواب آلودگی، رژیدیتی و با شک به سندرم نورولپتیک بدخیم (Neuroleptic Malignant Syndrome= NMS) مراجعه کرد. وی شرح حالی از وابستگی به تریاک از سنین جوانی را داشته و از ۲ ماه پیش تحت درمان نگهدارنده با شربت متادون ۸۰ میلی گرمی بود. پس از پدیدار شدن علائم شامل هذیان، اختلال توجه و آگاهی، قبل از رژیدیتی و تب، درمان با نصف قرص هالوپریدول ۰/۵ میلی گرم دو بار در روز انجام شد. ضایعات متعدد در CT-Scan و MRI اولیه مشاهده شد. توکسیک تست وی نسبت به متادون مثبت و سایر سموم منفی بودند. پس از دو هفته، MRI دوم ضایعات پیشرونده سریع در ماده سفید را نشان داد. بنابراین، علاوه بر NMS، لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون نیز تشخیص داده شد. هیدراسیون، قرص بروموکریپتین ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز و تیپرینگ متادون و قطع هالوپریدول انجام شد. بعد از دو ماه هوشیاری مریض بهتر و همچنین تست های CPK و LDH وی نرمال شد.

نتیجه‌گیری: لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون یک وضعیت بسیار نادر است اما برای پزشکان بسیار مهم بوده که این تشخیص را در بیمارانی که از متادون استفاده می‌کنند، به ویژه زمانی که علائم و نشانه های عصبی و روانی دارند، در نظر بگیرند. زیرا تیپرینگ زودهنگام متادون می‌تواند باعث کاهش و توقف سمیت آن بر روی ماده سفید مغز شود.

واژه‌های کلیدی: متادون، لکوآنسفالوپاتی، سندرم نورولپتیک بدخیم.

استناد: محمدجواد نصر، امیرحسین زهره وند، داوود حسینی تالاری، علی علیزاده خطیر. گزارش یک مورد سندرم نورولپتیک بدخیم در هنگام درمان با متادون. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛ ۲۴(۱): ۷-۴۲۳.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

* مسئول مقاله: دکتر علی علیزاده خطیر
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات اختلال حرکت. تلفن: ۳۲۱۹۹۵۹۲-۰۱۱
رایانامه: alizade.ali83@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1401.24.1.50.6]
[DOI: 10.22088/jbums.24.1.423]

مقدمه

لکوآنسفالوپاتی به هر بیماری اطلاق می شود که بخشی از ماده سفید در سیستم عصبی مرکزی (CNS) را درگیر کند (۱). بسیاری از عوامل مانند داروها، سموم محیطی، عوامل درمانی، پرتودرمانی و شیمی درمانی در توکسیک لکوآنسفالوپاتی دخیل هستند (۳و۲). بی توجهی، فراموشی، تغییر در شخصیت و کما از علائم توکسیک لکوآنسفالوپاتی هستند (۲). متادون، دارویی که برای درمان وابستگی به تریاک استفاده می شود، می تواند تأثیر جدی بر CNS داشته و باعث بروز لکوآنسفالوپاتی شود که نادر است (۴). Chasing the dragon الگویی مهم در تصویربرداری بوده که می تواند به دلیل لکوآنسفالوپاتی ناشی از هروئین ایجاد شود که به صورت گرم کردن و استنشاق مورد استفاده قرار می گیرد (۵). این یک الگوی مهم از ضایعات ماده سفید در مغز است و دارای سه مرحله شامل علائم مخچه ای، بی قراری حرکتی و علائم پیرامیدال و سودوبولبار است (۵). سندرم نورولپتیک بدخیم (=Neuroleptic Malignant Syndrome NMS) عارضه تهدید کننده حیات در استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک بوده که با تب، رژیدیتی شدید عضلانی و تغییرات وضعیت ذهنی اتونومیک مشخص می شود (۶).

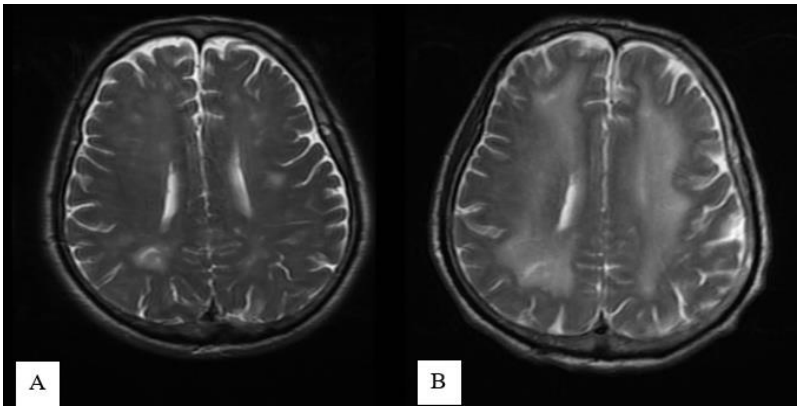
در مطالعه ای که توسط Hakamifard و همکاران گزارش شد، مردی ۳۹ ساله با سابقه اوردوز متادون همراه با از دست دادن هوشیاری و تب مراجعه کرد. او یک ماه قبل با تشخیص اوردوز متادون، رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه در بخش مراقبت های ویژه بستری و با سطح هوشیاری طبیعی مرخص شد. یک هفته بعد با توهم و از دست دادن هوشیاری مراجعه کرد. تست‌های CSF و آزمایشگاهی نرمال بودند و تصویربرداری axial T2-weighted MR و FLAIR MR هایپراینتنسیتی ساب کورتیکال متقارن دو طرفه را نشان داد. با ترکیب شرح حال بیمار، تست های آزمایشگاهی و تصاویر MR و FLAIR MR، لکوآنسفالوپاتی تاخیری پس از هیپوکسیک (Delayed Post-hypoxic Leukoencephalopathy= DPHL) تشخیص داده شد و درمان با آنتی اکسیدان ها نتیجه مطلوبی را ایجاد کرد (۷).

در این مورد ما به گزارش یک توکسیک لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون می پردازیم که با افزایش سریع ضایعات ماده سفید در مغز همراه بوده که مشابه الگوی Chasing the dragon بود که این اصطلاح در استنشاق مواد اپیوئیدی دیده می شود اما بیمار ما اصلاً سابقه استنشاق این مواد را نداشت. DPHL با توکسیک لکوآنسفالوپاتی که در بیمار ما تشخیص داده شد متفاوت است، زیرا بیمار ما سابقه وابستگی به مواد مخدر داشت، نه هیپوکسی.

گزارش مورد

این مطالعه گزارش موردی، توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.057 به ثبت رسیده است. مرد ۶۳ ساله ای با تب گهگاهی، خواب آلودگی، رژیدیتی و با شک به NMS به بیمارستان مراجعه کرد. در تاریخچه عادت های اجتماعی، او از جوانی وابستگی به تریاک را ذکر می کرد و سابقه وابستگی به مواد مخدر دیگر را نداشت. سابقه دارویی نشان داد که وی از ۲ ماه قبل تحت درمان نگهدارنده با شربت متادون ۸۰ میلی گرمی بوده و به صورت استنشاقی از تریاک استفاده نکرده است. پس از ایجاد علائم شامل هذیان، اختلال توجه و آگاهی و قبل از رژیدیتی و تب، درمان با نصف قرص هالوپریدول ۰/۵ میلی گرم دو بار در روز (صبح و شب) انجام شد. پس از تب و رژیدیتی، معاینات عصبی نشان داد که او بی توجهی و بی قراری داشته و دستورات را اطاعت نمی کند. همچنین تون رژیدیتی داشت. سایر معاینات بالینی نرمال بود. آزمایشات کراتین فسفوکیناز (CPK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) درخواست شده و مثبت گزارش گردید. بنابراین، اولین تشخیص ما NMS بود، اما ضایعاتی در اسکن توموگرافی کامپیوتری مغز (CT-Scan) داشت، بنابراین تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز (MRI) انجام و مشاهده شد که ضایعات ماده سفید متعددی وجود داشته که بعد از تزریق گادولینیوم افزایشی در سکانس های DW1 نداشت (شکل ۱-A). تست های آزمایشگاهی CBC، الکترولیت ها، تست عملکرد کبد (LFT)، ESR، CRP، تست های مربوط به واسکولیت و انعقاد، عفونت ها (HIV، سایر عفونی‌ها (VDRL، WRIGHT، ME۲) و تجزیه و تحلیل CSF)، سرم و لاکتات CSF و آمونیوم، Anti TPO، ACE انجام شد و همه آنها نرمال بودند. توکسیک تست وی نسبت به متادون مثبت و سایر سموم منفی بودند. آنژیوگرافی رزونانس مغناطیسی مغز و سرویکال (MRA) و اکوکاردیوگرافی ترانس مری (TEE) نیز طبیعی بودند. بعد از دو هفته وضعیت بیمار بدتر شد، بنابراین MRI دوم گرفته شد و نتیجه نشان داد ضایعات سریعاً پیشرفت کرده و ماده سفید مغز الگویی مشابه Chasing the dragon ایجاد شده بود که این الگو در استنشاق مواد اپیوئیدی استنشاقی دیده می شود اما بیمار ما سابقه مصرف این نوع مواد را نداشت (شکل ۱-B). با توجه به شرح حال بیمار، معاینات و آزمایشات پاراکلینیکی، تشخیص بیمار لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون اضافه شده بر NMS بود. برای بیمار هیدراتاسیون، قرص بروموکریپتین ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز، تیپرینگ متادون و قطع هالوپریدول انجام شد. پس از گذشت دو ماه وضعیت بیمار و هوشیاری وی نسبت به قبل بهتر و همچنین CPK و LDL نرمال شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1401.24.1.50.6]
[DOI: 10.22088/jbums.24.1.423]



شکل ۱. A: MRI اول، Axial T2 و B: MRI دوم (بعد از دو هفته)، Axial T2

بحث و نتیجه گیری

در این مقاله، موردی از لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون را به همراه شرح حال بیمار، معاینات و آزمایشات پاراکلینیکی ارائه گردید. به دلیل رژیدیتی، تب، سطح بالای CPK و LDH، اولین تشخیص NMS بود. با تحقیق بیشتر در کنار شرح حال مصرف متادون، تشخیص لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون اضافه شده بر NMS پیشنهاد شد. بیمار پس از هیدراتاسیون، قرص بروموکریپتین ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز، تیپرینگ متادون و قطع هالوپریدول وضعیت بهتری داشت. این یک گزارش منحصر به فرد از لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون است زیرا ما بیمار را پس از دو هفته، تصویربرداری عصبی مجدد و ارزیابی کرده و اثرات سمی متادون را روی ماده سفید مشاهده کردیم که به سرعت ایجاد شده بود. (در این مدت کوتاه تعداد زیادی ضایعات ماده سفید جدید ایجاد شد در حالی که تغییرات تصویربرداری عصبی در مطالعات مشابه انجام نشده است). بنابراین هیدراتاسیون و استفاده از بروموکریپتین در کنار تیپرینگ هر چه سریع تر متادون و قطع هالوپریدول در این بیماران می تواند اثرات سمی آن را بر مغز کاهش دهد.

موردی که توسط Panjwani و همکاران گزارش شد، یک زن ۵۰ ساله با اوردوز متادون بود و MRI وی نشان داد که کانون های کوچکی از انتشار محدود در نزدیکی ورتکس پاراساژیتال وجود دارد. وی درمان و با وضعیت پایدار مرخص شد. سه هفته بعد با سردرد، گیجی و تاری دید برای فالوآپ مراجعه کرد. تمام آزمایشات خون منفی بود و MRI دوم، افزایش سیگنال T۲ به صورت منتشر و متقارن دو طرفه را در ماده سفید فرونتال، پریتال و اکسیپیتال نشان داد که مطرح کننده توکسیک لکوآنسفالوپاتی است (۸). در موردی که توسط Anbarasan و همکاران گزارش شد، یک زن ۳۵ ساله با فقر فکری، رفتار آشفته و اکوالالیا مراجعه کرد و به سمت کاتاتونی مقاوم به درمان پیش رفت. MRI مغز او یافته هایی از لکوآنسفالوپاتی ناشی از دارو را داشت. وی سابقه مصرف کوکائین داشت و به عنوان لکوآنسفالوپاتی ناشی از کوکائین تشخیص داده شد (۹). Salgado و همکاران یک زن ۶۵ ساله را با علائم بی تفاوتی، حالت کاتاتونیک با رژیدیتی شدید، افزایش رفلکس در اندام فوقانی و علامت بابینسکی مثبت دو طرفه گزارش کردند. تست های آزمایشگاهی نرمال بود و سابقه جراحی پروتز هیپ با درمان متادون خوراکی برای دردهای متعاقب جراحی (روزانه ۳ قرص ۱۰ میلی گرمی) را در ۱۲ ماه قبل از بستری داشت. غربالگری سم شناسی مقادیر بسیار بالایی از متادون را نشان داد. تصویربرداری FLAIR و T2-weighted ناهنجاری های گسترده و متقارن را در ماده سفید عمیق هر دو نیمکره مغز، با کاهش U-fibr های ساب کورتیکال نشان دادند. با ترکیب یافته های تصویربرداری MR و طیف سنجی MR پروتون، سابقه استفاده از دوز بالای متادون تشخیص توکسیک لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون گذاشته شد (۳).

لکوآنسفالوپاتی ناشی از متادون یک وضعیت بسیار نادر است اما برای پزشکان بسیار مهم بوده که این تشخیص را در بیمارانی که از متادون استفاده می‌کنند، به ویژه زمانی که علائم و نشانه‌های عصبی و روانی دارند، در نظر بگیرند. زیرا تیپرینگ زودهنگام متادون می‌تواند باعث کاهش و توقف سمیت آن بر روی ماده سفید مغز شود.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می دارند که تضاد منافعی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات اختلال حرکت دانشگاه علوم پزشکی بابل قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1401.24.1.50.6]
[DOI: 10.22088/jbums.24.1.423]

References

1.Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny EH. Leukodystrophies: clinical and genetic aspects. Top Magn Reson Imaging. 2006;17(4):219-42.

2.Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2001;345(6):425-32.

3.Salgado RA, Jorens PG, Baar I, Cras P, Hans G, Parizel PM. Methadone-induced toxic leukoencephalopathy: MR imaging and MR proton spectroscopy findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(3):565-6.

4.Anselmo M, Campos Rainho A, do Carmo Vale M, Estrada J, Valente R, Correia M, et al. Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy?. J Child Neurol. 2006;21(7):618-20.

5.Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD, Forkheim KE, Graeb DA. Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: "chasing the dragon". AJR Am J Roentgenol. 2003;180(3):847-50.

6.Strawn JR, Keck Jr PE , Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007;164(6):870-6.

7.Hakamifard A, Hajiahmadi S, Khorvash F, Azish S. A case study of methadone-induced delayed post-hypoxic leukoencephalopathy with improvement by antioxidant therapy. North Clin Istanb. 2020;8(1):106-8.

8.Panjwani S, Karim N, Humayun M, Tietjen G. Unsual Case of Methadone Induced Toxic Leukoencephalopathy. Neurology. 2018;90(15 Suppl):P5.406. Available from: https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P5.406.abstract

9.Anbarasan D, Campion P, Howard J. Drug-induced leukoencephalopathy presenting as catatonia. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(1):85.e1-3.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1401.24.1.50.6]

[DOI: 10.22088/jbums.24.1.423]