

Intratekal Baklofen Pompası Kullanan Bir Hastada Baklofen Yoksunluğu Sendromu

Baclofen Withdrawal Syndrome in a Patient with Intrathecal Baclofen Pump

Bilge YILMAZ, Rıdvan ALACA, Osman TÜFEKÇİ, Şükrü GÜNDÜZ

Türk Silahlı Kuvvetleri Rehabilitasyon Merkezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Spastisite, spinal kord yaralı hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve hayat kalitelerini etkileyen, germe reflekslerinde hiperaktivite ile karakterize bir komplikasyondur. Spinal kord kaynaklı spastisitenin tedavisinde fizik modaliteler ve çeşitli ilaç tedavileri uygulanmaktadır. Baklofen spastisitenin spinal formunun tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır ve oral kullanımından sonra çok az miktarda kan beyin bariyerini geçebilir. Oral tedaviye yeterli cevap vermeyen, kontrol altına alınamayan spastisitesi olan ve oral tedavinin tolere edilemeyen yan etkilerinin ortaya çıktığı hastalarda intratekal baklofen uygulamaları etkin bir tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, pek sık olmasa da intratekal baklofen tedavisi uygulamasında ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların en önemlisi baklofen yoksunluğu sendromudur. Bu sendrom, sıklıkla hipertermi, kaşıntı ve hipertoni-site ile karakterizedir. Ancak klinik seyri zaman zaman multiorgan yetmezliği, rabdomyoliz, ağır hipertermi, nöroleptik malign sendrom, kardiyak yetmezlik, kardiyak disritmi, dissemine intravasküler koagülopati ve sepsisi taklit eden klinik tablo gibi hayatı tehdit edici şekillerde olabilmektedir. Bu yazıda intratekal baklofen tedavisi uygulaması sırasında tekrarlayan otonomik disrefleksi atakları ile belirti veren baklofen yoksunluğu sendromlu bir hasta sunulmuştur. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(2):74-77*

Anahtar Kelimeler: Intratekal baklofen tedavisi, spastisite, baklofen yoksunluğu sendromu

Summary

Spasticity is a complication characterized by hyperactive stretch reflexes and affects the activities of daily living and quality of life of spinal cord injured patients. Physical modalities and several drug treatments are used in spasticity with spinal cord origin. Baclofen which can hardly pass through the blood-brain barrier is the most commonly used drug in spasticity with spinal cord origin. Intrathecal baclofen treatment is an effective treatment alternative in severe spasticity, and in patients unresponsive to oral treatment and those with intolerable side effects. However, serious complications can rarely happen during intrathecal baclofen treatment. The most serious one is baclofen withdrawal syndrome. This syndrome is frequently characterized with hyperthermia, pruritis and hypertonicity. But it can sometimes clinically progress to fatal conditions like multisystem failure, rhabdomyolysis, neuroleptic malignant syndrome, cardiac failure, cardiac dysrhythmias, disseminated intravascular coagulopathy and sepsis. In this article, a patient with baclofen withdrawal syndrome manifesting recurrent autonomic dysreflexia attacks during intrathecal baclofen treatment is presented. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(2):74-77*

Key Words: Intrathecal baclofen treatment, spasticity, baclofen withdrawal syndrome

Giriş

Spastisite, spinal kord yaralı hastaların %15-60'ını etkileyen ve germe reflekslerinde hiperaktivite ile karakterize önemli bir komplikasyondur (1). Spinal kord kaynaklı spastisitenin tedavisinde, egzersiz ve fizik modalitelerin yanı sıra baklofen, tizanidin, benzodiazepinler ve dantrolen başta olmak üzere çeşitli medikasyonlar da uygulanmaktadır (2).

Baklofen, beyin ve spinal kord refleksleri üzerine inhibitör et-

kisi olan bir gama amino bütirik asit (GABA) analogudur (3). Spinal kord kaynaklı spastisitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkisini kan beyin bariyerini geçerek gösterir. Oral kullanımından sonra kan beyin bariyerini çok az miktarda geçebildiği ve yüksek dozlara çıkma gereği, bunun beraberinde yan etki riskinin de artması nedeniyle, kontrol altına alınamayan spastisitesi olan hastalarda intratekal baklofen (İTB) uygulamaları önemli ve çok etkin bir tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır (4-6). Bununla birlikte, pek sık olmasa da İTB uygulamasında ciddi kompli-

kasyonlar gelişebilir (7). Bu komplikasyonların en önemlisi baklofen yoksunluğu sendromudur (8). Bu klinik sendrom, oldukça geniş bir semptom yelpazesine sahip olmakla birlikte sıklıkla hipertermi, kaşıntı ve hipertansiyon ile karakterizedir (Tablo 1) (1-6).

Genellikle pompanın kırılmalı olan intratekal bölümünün mekanik travmalar sonrasında çalışmaması sonucu ortaya çıkar (1,2). Bu yazıda tekrarlayan otonomik disrefleksi (OD) atakları ile başlayan intratekal baklofen yoksunluğu sendromu gelişen bir olgu sunulmuş ve bu konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

23 yaşında, erkek hastada Haziran 2001'de ateşli silah yaralanmasına bağlı olarak C4 vertebra fraktürü ve spinal kord yaralanması tespit edilmişti. Vertebra fraktürü konservatif olarak tedavi edilen hasta, durumu stabil hale geldikten sonra merkezimizde rehabilitasyon programına alındı. Rehabilitasyon esnasında L2 vertebrada tespit edilen fraktür için stabilizasyon cerrahisi uygulandı. Rehabilitasyon programının tamamlanmasını takiben "C4 ASIA A tetrapleji" tanısı ile devamlı takip programına kaydedilerek taburcu edilen hasta bu esnada 120 mg/gün oral baklofen alıyordu. Nisan 2002 tarihinde merkezimize tekrar yatırıldığında alt ekstremitelerinde engellenemeyen spazmlar ve modifiye Ashworth skalasına göre 4 düzeyinde spastisite mevcuttu. İTB uygulaması düşünülen hastaya işlem ve riskleri hakkında bilgi verilerek onayı alındı. Yapılan 50 mcg İTB test uygulaması sonucunda hastanın spastisitesi ve spazmlarında belirgin iyileşme gözlemlendi. Takiben, İTB sürekli infüzyon pompası (SynchroMed Model 8627 L-18,

Tablo 1: Baklofen yoksunluğu sendromunda gözlenen semptomlar.

Sık gözlenen semptomlar	
	Spastisitede artış
	Kaşıntı
	Hipertermi
Daha az sıklıkta gözlenen semptomlar	
	Ateş
	Multiorgan yetmezliği
	Nöroleptik malign sendrom
	Dissemine intravasküler koagülasyon
	Kardiyak iletim bozuklukları
	Taşikardi
	Epileptik nöbet ve mental durum değişiklikleri
	Şok
	Vazomotor instabilite
	Sepsis
	Hipotansiyon
	Hipertansiyon
	Miyoklonus
	Otonomik bozukluklar
	Öfori
	Anksiyete
	Ölüm

MEDTRONICS, MN, A. B. D.) sol alt abdominal duvara genel anestezi altında subkutanöz olarak implante edildi. Kateterin distal ucu lomber 3-4 vertebralar seviyesinde subaraknoid boşluğa yerleştirildi. Başlangıçta 60 mcg/gün dozu ile kontrol altına alınan spastisitede gözlenen dalgalanmalar üzerine doz ayarlaması yapıldı. Altıncı ay sonunda günlük baklofen dozu 325 mcg idi. Hasta, pompa ve ilaç ile ilgili karşılaşılabileceği sorunlar hakkında bilgilendirilerek taburcu edildi.

Aralık 2003 tarihinde kontrol amacıyla merkezimize müracaatı üzerine yapılan detaylı muayenesinde; genel durum iyi, şuru açık, oryante ve koopere idi. Tansiyon arteriyel (TA) 85/65 mmHg, nabız 80/dk, ateş 36,7°C olarak ölçüldü. Duyu muayenesinde yüzeyel ağrı C4 segmentine kadar 2/2 (sağ/sol), C5: 1/2, C6: 0/1, C7 ve kaudalindeki segmentler bilateral anestezik; yüzeyel dokunma C5 segmentine kadar 2/2 (sağ/sol), C6: 0/1, C7 ve kaudalindeki segmentler bilateral anestezik idi. Anal duyu yoktu. Motor muayenede C5: 4/4, C6: 0/2 iken diğer anahtar kaslarda kas gücü bilateral 0 idi, istemli anal kontraksiyon yoktu. Refleks muayenesinde, üst ekstremitelerde biceps refleksi sol da hipoaktif sağda abolik, diğer üst ekstremitelerde refleksi bilateral abolikti. Alt ekstremitelerde refleksi bilateral hiperaktifti. Aşıl ve patellada bilateral 2-3 atımlık klonus mevcuttu. Taban deri yanıtı bilateral ekstansör örnekte, anal refleks ve bulbokavernöz refleks müspetti. Yüzeyel refleksi alınamadı. Her iki alt ekstremitelerde modifiye Ashworth skalasına göre yalnızca plantar fleksörlerde bilateral 1 düzeyinde spastisite tespit edildi. Eklem hareket açıklığı muayenesinde, her iki kalça eklem fleksiyonu 120 derecede kısıtlıydı. Hasta 6 saatte bir refakatçisi tarafından yapılan temiz aralıklı kateterizasyon ile mesanesini boşaltıyordu. Gaita drenajı 2 günde bir tuvalette yardımcı (gliserin tüp lavman) sağlanıyordu. Bası yarası yoktu. Yapılan rutin kan tetkiklerinde anormal bulgu saptanmadı. Tam idrar tahlilinde mikroskopik olarak her alanda 10-15 lökosit tespit edilen hastada yapılan idrar kültürü sonucunda üreme olmadı. Radyolojik inceleme sonucunda her iki kalça eklemde heterotopik ossifikasyon tespit edilen hastanın, direkt üriner sistem grafisinde patoloji tespit edilmedi. C4 tetrapleji ASIA-A tanısı ile el rehabilitasyonu, fonksiyonel tedavi ve iş-uğraşı tedavi programı başlandı. İntratekal baklofen dozu 325 mcg/gün idi ve pompanın yeniden doldurulmasına 15 gün vardı.

Yatırılışının 2. gününde zonklayıcı tarzda baş ağrısı, göğüs ön kısmında ve boyunda kızarma, kaşıntı ile terleme şikayetleri ortaya çıktı. Yapılan muayenede ateş 36,8°C, nabız 75/dk ve TA 180/110 mmHg olarak ölçüldü. Plantar fleksör, diz fleksörleri ve uyluk addüktörlerinde modifiye Ashworth skalasına göre 3 düzeyinde spastisite saptandı. Bu OD atağına neden olabilecek etyolojik bir ajan tespit edilemedi. Spastisitedeki ani artışa ve OD atağına İTB pompasının neden olabileceği düşünülerek beyin cerrahisi konsültasyonu istendi. Cihazın sistematiği analizinde herhangi bir program anormalliği tespit edilmedi. Bu analiz sırasında hasta 15'er dakika ara ile 4 kez daha OD atağı geçirdi. Bu ataklarda TA sırası ile 180/90, 170/85, 185/95 ve 180/100 mmHg idi. Çekilen direkt üriner sistem grafisinde kateter sisteminde bir kesinti görülmedi (Resim 1). Perkutanöz olarak pompa rezervuarına girildi ve 5 ml'lik ilaç aspire edildi. Pompanın yeniden ilaç ile doldurulması sonrası; OD atağı, kaşıntı şikayeti ve alt ekstremitedeki modifiye Ashworth skalasına göre 3 düzeyindeki spastisite dramatik olarak kayboldu.

Tartışma

Baklofen spinal kaynaklı spastisite tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır (2). Spinal kordun arka boynuzunda bulunan inhibi-

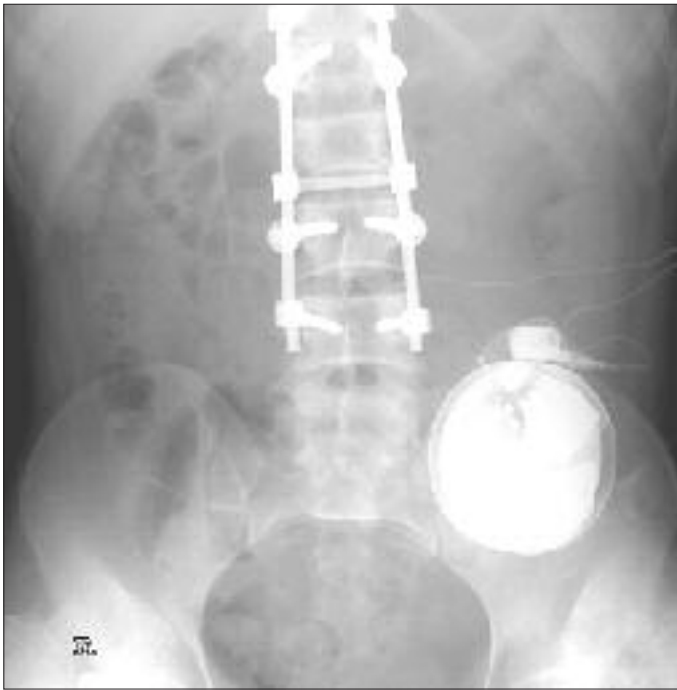
tör internöronlardaki yüzeyel GABA-B reseptörlerine bağlanır ve eksitatör nörotransmitterlerin salınımını baskılar (6,9). Oral baklofen spinal kord yaralanmalı hastaların %25-35'inde etkisizdir ve yaygın merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olur (6). İTB tedavisi son 20 yıldır, oral tedaviye yeterli cevap veremeyen veya oral tedavinin tolere edilemeyen yan etkilerinin ortaya çıktığı hastalarda sistemik dozun %1'inden daha az dozlarda etkin olarak kullanılmaktadır (10,11). Hastaların %97'sinde İTB ile tedaviye cevap alınır (12-14). Yapılan klinik çalışmalar İTB tedavisi uygulanan hastaların %59'unda kolaylıkla tedavi edilebilen yan etkiler görüldüğünü bildirmektedir (15). İntratekal infüzyon sistemi ile ilişkili olan ve cerrahi girişim gerektiren ağır komplikasyonların (enfeksiyon ve primer sebep olan kateter yetmezliği) insidansı ise %2,8-7,5 olarak tahmin edilmektedir (5,15). İTB tedavisi alan hastaların %40'ı yüksek doz ilaç verilmesine veya

yoksunluk belirtilerine neden olan pompa veya kateter bozulmasına maruz kalmaktadır (16).

Oral baklofen tedavisinin ani kesilmesi ile ortaya çıkan ajitasyon, uykusuzluk, konfüzyon, delüzyon, halüsinasyon, nöbet, görme değişiklikleri, psikoz, diskinezi hipertermi ve spastisitede artış gibi yoksunluk belirtileri iyi bilinmektedir. Sıklıkla pompa ve kateterde oluşan mekanik problemler sonucu ortaya çıkan İTB yoksunluğunda gözlenen klinik semptomatoloji ise daha geniş ve çok daha karmaşık olabilir (8,17,18) (Tablo 1). Nitekim literatürde olgu sunumu şeklinde bildirilen İTB yoksunluğu sonucu gelişen klinik tablolar arasında multiorgan yetmezliği, rabdomiyoliz, ağır hipertermi, nöroleptik malign sendrom, kardiyak yetmezlik, kardiyak disritmi, dissemine intravasküler koagülopati, sepsisi taklit eden klinik tablo, epileptik nöbetler ve ani ölümler sayılmaktadır (3,8,16,18,19). Bizim olgumuzda baklofen yoksunluğu sendromu tekrarlayan OD atakları, kaşıntı ve artmış spastisite ile karakterize bir klinik tablo olarak karşımıza çıktı. Açıkça görüleceği gibi baklofen yoksunluğu sendromu rehabilitasyon hekimleri için acil bir tablodur, hızla tanı konması ve erken müdahale hastanın hayatını kurtaracaktır.

Baklofen yoksunluğu sendromu, hastaya veya kullanılan pompa sistemine bağlı sorunlar nedeniyle ortaya çıkar (Tablo 2) (8). Bu nedenler arasında en sık gözlenenler infüzyon kateterinde fonksiyon bozuklukları (bükülme ve kesilme), pompa rezervuarında ilaç hacminin azalması ve pompa bataryasının bitmesidir. Bizim olgumuzda henüz ilaç hacminin azaldığını gösteren alarm çalışmadığı için öncelikle kateter ile ilgili bir sorun olabileceğini düşündük. Radyolojik incelemede pompa ve kateterin yerinde olduğu gözlemlendi. Yapılan tetkik değerlendirme sonucunda pompa ve kateter fonksiyonlarının normal olduğu tespit edildi. Nitekim pompanın yeniden doldurulması sonucunda pompa normal olarak fonksiyonlarına devam etti ve hastada gözlenen semptomatoloji ortadan kayboldu. Pompa rezervuarından aspire edilen ilaç miktarı 5 ml. olmasına rağmen ilaç hacminin azalmasının gerekçe olabileceği düşünüldü. İntratekal baklofen tedavisi alan hastalarda spastisite relapsında yapılacak tanısız işlemler Tablo 3'de sunulmuştur (8).

Hipertansiyon, baklofen yoksunluğu sendromunun klinik semptomları arasında yer almakla birlikte, klinik semptomatolojisi tekrarlayan OD atakları ile seyreden baklofen yoksunluğu sendromu olgusu şu ana kadar bildirilmemiştir. Bu olgu, torakal sempatik çıkış üzerindeki seviyelerde yaralanması bulunan ve



Resim 1: Baklofen yoksunluğu sendromu sonrasında hastadan alınan direk üriner sistem grafisi.

Tablo 2: İTB tedavisi esnasında baklofen yoksunluk sendromunun nedenleri.

Sistem ile ilişkili problemler	
	İmplantasyon hataları (özensiz uygulama, kateterin bükülmesi veya keskin cerrahi aletler yüzünden kesilmesi)
	Hatalı pompa dolumu veya hatalı program
	Bataryanın bitmesi veya pompa fonksiyon bozukluğu
	Kateter problemleri (kıvrılma, bozulma, sızdırma, blokaj, bağlantının kesilmesi, tıkanma, yerinden çıkma)
Hasta ile ilişkili problemler	
	İmplant yerine veya pompaya zarar verebilecek fiziki aktivite ve sporlar
	Hastanın pompayı manipüle etmesi (Twiddler sendromu)
	Hastaların ilacın yeniden dolum tarihini geçirmeleri
	Boş rezervuar veya rezidüel baklofen hacminin 2 ml'den daha az olması
	Yeniden dolum işleminde zorluğa yol açan obezite
	İntratekal baklofene tolerans gelişmesi
	Spastisitenin ilerlemesi

Tablo 3. İntratekal Baklofen tedavisi altında olan ve yoksunluk sendromu düşünülen hastalarda yapılacak tanısal işlemler (8).

1-Eğer ateş varsa antipiretik ilaç verilmesi veya diğer soğutma tekniklerine başvurulması
2-Nöbet veya aşırı spastisite için benzodiazepin verilmesi
3-Medikal sebeplerin dışlanması
4-Pompayı ve rezervuarı kontrol etmek için ilgili firma uzmanı ile temasa geçilmesi
5-Kateter devamlılığını görebilmek için AP ve lateral batın grafileri alınması
6-Eğer kateter devamlılığı bozulmuşsa derhal beyin cerrahi ile temas kurulması ve oral baklofen tedavisine geçilmesi
7-Radyolojik incelemede kateter bütünlüğü bozulmamış ise sebep çok muhtemel baklofen yoksunluğu sendromudur. Kateter bütünlüğü için kontrast çalışmalar yapılabilir.
8-Problem çözülüyor ise ilgili firma uzmanı ile temasa geçilmesi

İTB tedavisi uygulanan spinal kord yaralı hastalarda OD etiyo-
lojisi yönünden bu açıdan da dikkat edilmesinin gerekliliğini orta-
ya koymaktadır.

Baklofen yoksunluğunun tedavisi ilacın hızlı bir şekilde intra-
tekal yolla aynı dozajda verilmesidir. Teknik problemler nedeni-
yle bu işlem hemen gerçekleştirilemiyor ise oral baklofen veya
benzodiazepinler yoksunluk bulgularının azaltılmasında kullanı-
labilir. Bununla birlikte, bu ilaçlara da fazla güvenilmemeli ve
olabildiğince kısa sürede sorun çözülmelidir. Malign hipertermi
ve aşırı spastisitenin tedavisinde dantrolen kullanılabilir (20).

İTB etkili, ancak zaman zaman hayatı tehdit edici yan etkile-
ri olabilen bir tedavi şeklidir. İTB tedavisi uygulanan hastalarda
ilaç yoksunluk belirti ve bulgularının rehabilitasyon ekibi tara-
fından bilinmesi, tanının doğru konulmasına ve tedavinin en kı-
sa sürede yapılmasına olanak sağlayacaktır. Ayrıca pompa siste-
mi ve ilaç ile ilgili oluşabilecek komplikasyonların hasta ve aile-
sine de öğretilmesi tedavi ile ortaya çıkabilecek morbidite ve
mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Maynard FM, Karunas RS, Waring WP. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1990;71(8):566-9.
2. Katz TR, Dewald PAJ, Schmit BD. Spasticity. In: Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 592-615.
3. Alden TD, Lytle AR, Park TS, Noetzel JM, Ojemann JG. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. Childs Nerv Syst 2002;18(9-10):522-5.
4. Abel NA, Smith RA. Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. Arch Phys Med Rehabil 1994;75(1):54-8.
5. Albright AL. Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders. J Child Neurol 1996;11(Suppl 1):S29-35.
6. Sampathkumar P, Scanlon P, Plevak D. Baclofen withdrawal presenting as multiorgan system failure. Anesth Analg 1998;87(3):562-3.
7. Alaca R, Yılmaz B, Yazicioğlu K, Möhür H, Gündüz Ş. Spinal kord ya-

8. Al-Khodairy AT, Vuagnat H, Uebelhart D. Symptoms of recurrent intrathecal baclofen withdrawal resulting from drug delivery failure: A case report. Am J Phys Med Rehabil 1999;78(3):272-7.
9. Akman MN, Loubser PG, Donovan WH, O'Neill ME, Rossi CD. Intrathecal baclofen: Does tolerance occur? Paraplegia 1993;31(8):516-20.
10. Lewis KS, Mueller WM. Intrathecal baclofen for severe spasticity secondary to spinal cord injury. Ann Pharmacother 1993;27(6):767-74.
11. Green LB, Nelson VS. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: Case report and literature review. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(4):1600-4.
12. Colachis SC, Rea GL. Monitoring of creatinine kinase during weaning of intrathecal baclofen and with symptoms of early withdrawal. Am J Phys Med Rehabil 2003;82(6):489-92.
13. Kao LW, Amin Y, Kirk AM, Turner MS. Intrathecal baclofen withdrawal mimicking sepsis. J Emerg Med 2003;24(4):423-7.
14. Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, Schijvers E, Borghgraef C, Feys P. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: A prospective, placebo-controlled, double-blind study. Neurosurgery 2000;46(3):603-12.
15. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, Abbott R, Krach L, Ward J, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. J Child Neurol 2000;15(2):71-7.
16. Penn RD, York MM, Paice JA. Catheter systems for intrathecal drug delivery. J Neurosurg 1995;83(2):215-7.
17. Reeves RK, Stolp-Smith KA, Christopherson MW. Hyperthermia, rhabdomyolysis, and disseminated intravascular coagulation associated with baclofen pump catheter failure. Arch Phys Med Rehabil 1998;79(3):353-6.
18. Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM, Cross LL, Haworth JS. Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. A prospective study. Am J Phys Med Rehabil 1992;71(6):321-7.
19. Meinck HM, Tronnier V, Rieke K, Wirtz CR, Flugel D, Schwab S. Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: Pump failure may be fatal. Neurology 1994;44(11):2209-10.
20. Khorasani A, Peruzzi WT. Dantrolene treatment for abrupt intrathecal baclofen withdrawal. Anesth Analg 1995;80(5):1054-6.