

Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu

Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report

Ümit Yaşar Tekelioğlu¹, İsa Yıldız¹, Hakan Bayır¹, Abdullah Demirhan¹, Akcan Akkaya¹, Arif Duran², Hasan Koçoğlu¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), genelde antipsikotik kullananlarda görülen bir sendromdur ve yüksek mortaliteye sahiptir. Hayati tehlike oluşturan bir bozukluk olup, dopamin blokajı yapan antipsikotik ilaç kullanımı ile birliktedir. Semptomlar yüksek ateş, terleme, düzensiz kan basıncı, bilinç bozukluğu, kaslarda rijidite ve otonomik disfonksiyonu içerir. Şizofreni nedeniyle 10 yıldır klozapin kullanım öyküsü olan kırk altı yaşındaki erkek hasta, bilinç ve konuşma bozukluğu, ateş yakınması ile acil servise başvurdu. Son dönemlerde düzensiz ilaç kullanım hikayesi mevcut olan hastaya, semptomlarının artması üzerine tekrar klozapin başlandı. Nörolojik muayenede bilinç bozukluğu ve kas rijiditesi vardı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 13,800/mm³, AST: 2,067 U/L, ALT: 295 U/L, LDH: 5,709 U/L, CK-MB: 1,189 U/L, CK: 123,889 U/L idi. Hasta NMS olarak kabul edildi. Bu olgu sunumu ile NMS'ye yaklaşımı ve tedaviyi literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, antipsikotik, yoğun bakım

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is usually seen in patients who use antipsychotic drugs and has a high mortality rate. It is a life-threatening condition associated with dopaminergic blockage. Symptoms include high fever, diaphoresis, unstable blood pressure, unconsciousness, muscular rigidity, and autonomic dysfunction. The 46-year-old male patient who had a history of 10 years of klozapin use due to schizophrenia applied to the emergency service with unconsciousness, speech disorder and high fever. Having a history of irregular use of medicine in the recent past, the patient was restarted with klozapin as his symptoms increased. During the neurological examination, he had impaired consciousness and muscular rigidity. The laboratory analysis revealed the leukocyte 13.800/mm³, AST: 2.067 U/L, ALT: 295 U/L, LDH: 5.709 U/L, CK-MB: 1.189 U/L, CK: 123.889 U/L. He was diagnosed as NMS. By presenting this case, we aim to discuss the approaches to NMS and treatment modalities of NMS in light of the literature.

Key Words: Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotic, intensive care

Giriş

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), hayatı tehdit eden genellikle nöroleptik ve antipsikotik ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan, mortalitesi yüksek bir sendromdur (1). Bu nedenle ölüm riski %10-30 arasında olup, en sık ölüm nedenlerini ritim bozuklukları, solunum yetersizliği, böbrek yetersizliği ve kardiyovasküler sistemin çökmesi oluşturmaktadır (2).

Klinik olarak çoğunlukla yetişkin erkeklerde ve %0,5-1 oranında görülür. Bu sendromda kas sertliği, hipertermi, otonom işlev bozukluğu, serum kreatin fosfokinaz (CPK) ve transaminaz düzeylerinde yükselme, lökositoz ve bilinç değişiklikleri (konfüzyon, ajitasyon) gözlenebilir (3).

Bu yazıda; nöroleptik malign sendromlu bir olguya uygulanan yoğun bakım destek tedavisinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk altı yaşında, 10 yıldır şizofreni tanısı ile tedavi gören erkek hasta, son zamanlarda ilaçlarını düzenli olarak kullanmamaya başlamış ve kendisine zarar verici hareketlerin olması üzerine, yakınları tarafından psikiyatri kliniğine götürülmüştür. Tedavisi ve ilaçları düzenlenen hasta, evinde rahatlamak amacıyla tek doz 700 mg klozapin (Leponexin; Novartis, Türkiye) kullanmış, bundan bir süre sonra bilinç bozukluğu, istemsiz hareketleri ve kasılmaları nedeniyle, acil servise götürülmüş ve oradan da psikiyatri servisine yatırılmıştır. Buradaki takibi sırasında ateşinin yükselmeye devam etmesi (38-39,5°C), bilinç bulanıklığı ve biyokimya inceleme değerlerinin bozulması üzerine hasta, yoğun bakım ünitesine sevk edilmiştir.

İlk muayenesinde; Glasgow Koma Skoru (GKSs) 11, ajitasyonları ve istemsiz hareketleri tespit edilen hastanın, arter kan basıncı 134/84 mmHg, kalp atım hızı 94 atım dk⁻¹, soluk sayısı 18 dk⁻¹, ateşi: 37,5°C olarak ölçüldü. Her iki pupil çapı izokorik, ışık refleksi (+/+), okülofokalite refleksi (+), ense sertliği ve motor muayenede lateralizasyon bulgusu olmayan hastanın çekilen beyin tomografisinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 13,800/mm³, AST: 2,067 U/L, ALT: 295 U/L, üre: 11 mg/dL, kreatin: 0,52 mg/dL, LDH: 5,709 U/L, kreatin kinaz miyoglobulin (CK-MB): 1,189 U/L, kreatin kinaz (CK): 123,889 U/L bulundu. Arter kan gazı incelemesinde pH: 7,44, PaO₂: 85 mmHg, PaCO₂: 29 mmHg, HCO₃: 19,7 mEq/L ve oksijen saturasyonu %97 idi. Fizik muayenede

ateş ve lökosit yüksekliğini detekleyen muayene bulgusuna rastlanmadı. Lökosit yüksekliğine C Reaktif Protein (CRP) yüksekliğinin eşlik etmesi (122 mg/dL), nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının önensiyile amprik tedavi olarak ampisilin-sulbaktam 3x1 g başlandı. Ajitasyonları için gerektiğinde 1-2 mg midazolam i.v. (Dormicum; Roche, Türkiye) uygulandı. Hemodinamik monitörizasyonu yapılan hastaya, intravenöz sıvı replasmanı ve saatlik 150-200 mL idrar çıkışı olacak şekilde diürez planlandı. Diürez sırasında kan elektrolit düzeyleri özellikle de K⁺ düzeyi sürekli kontrol edilerek normal sınırlarda tutuldu. Günlük sıvı balansı ±500 mL olacak şekilde sıvı replasmanı yapıldı. Olgunun öykü, nörolojik muayene ve tetkiklerinin ardından NMS olabileceği düşünülerek hastaya 3x2,5 mg bromokriptin (Parlodol; Novartis, Türkiye) tedavisi başlandı. Takip ve tedavi sürecindeki laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Takibinin 5. gününde klinik ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi nedeniyle hasta psikiyatri servisine yatırıldı.

Tartışma

Nöroleptik malign sendrom, antipsikotik ilaç kullanımının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle birinci hafta içinde görülen bir sendromdur. Antipsikotik tedavi sırasındaki doz değişiklikleri, ilaçların aniden kesilmesi önemli etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır. Yüksek etkinlikteli antipsikotiklere başlanması veya dozların hızla artırılması ile ilişkili olan NMS'de, semptomların dopamin blokajına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (4). Hasta, uzun süre antipsikotik kullanımı sırasında NMS'yi düşündürecek klinik bir tablo ile karşılaşmamış, fakat düzensiz ilaç kullanımını takiben tekrar başlanan antipsikotik tedavinin 3. gününde, alması gereken 300 mg klozapin yerine tek doz 700 mg klozapin alması sonucunda klinik tablo ortaya çıkmıştır.

Klinik bulgular farklı etkenlerce değişebilmesine karşın, hipertermi, kas sertliği, otonom işlev bozukluğu, bilinç değişiklikleri ve kas yıkım ürünlerinin yüksek değerlerde seyretmesi ana belirtilerdir (5). Kreatin kinaz, CK-MB, miyogloblin, kreatin fosfokinaz (CKP) yüksekliği, lökositoz, transaminaz yüksekliği, mevcut klinik tablo-

ya eşlik edebilir. Nöroleptik malign sendromda, nadir olarak, rabdomyolize bağlı böbrek yetersizliği, özellikle de akut tübüler nekroz görülebilir (6). Hastaneye ilk müracaatında hastamızda, literatürle uyumlu olarak bilinç bozukluğu, GKS düşüklüğü (skor:11), istem dışı kasılmalar, biyokimya incelemelerinde AST, ALT, LDH, CK yüksekliği ve lökositoz saptanmıştır. Hastanın yatışından taburculuk süresine kadar idrar çıkışı, üre ve kreatin değerleri normal seyretmiştir. Olguda süregelen yüksek ateş görülmemiş olup, literatürde de ateş yüksekliğinin görülmediği NMS olgusu bildirilmiştir (7).

Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında; kafa travması, malign hipertermi, zehirlenmeler, birincil santral sinir sistemi hastalıkları, feokromasitoma, tiroid fırtınası, santral antikolinergik sendrom, otoimmün hastalıklar, sepsis gibi sistemik hastalıklar düşünülmelidir (8). Hastamızda olduğu gibi, hem öykü ile hem de fizik muayene ve çekilen bilgisayarlı tomografi ile kafa travması ve diğer kafa içi patolojilerin dışlanması sağlandı. Zehirlenme ihtimaline karşılık nazogastrik sonda ile gastrik lavaj yapıldı. Olguda anestezi ilacı ve nöromüsküler bloker kullanım hikayesinin olmaması ve arter kan gazında PaCO₂ değerinin yüksek olmaması nedeniyle malign hipertermi düşünülmeydi. Antikolinergik ilaç kullanım hikayesinin olmaması nedeniyle antikolinergik sendrom tanısından da uzaklaşıldı. Ayrıca, ayırıcı tanı olarak düşünülen hastalıkların hiçbirinde ALT, AST, CK, CKP düzeyleri NMS'deki kadar yüksek değildir (8).

Bu sendrom tanısı konulan hastalarda, destekleyici tedavi esas yaklaşım olarak düşünülmüştür. Tedavinin ilk aşamasında yakın hemodinamik monitörizasyon yapılmalı, yüksek ateş durumunda çevresel soğutma ve ateş düşürücü ilaçlar kullanılmalıdır. Kas sertliği olduğunda düşük doz diazepam kullanılabilir (9). Kas sertliğini azaltmak amacıyla dopamin agonisti olan bromokriptin 7,5-45 mg gün⁻¹ dozunda kullanılabilir (10). Kas yıkım ürünlerinin artmasına bağlı olarak hidrasyonun sağlanması ve böbrek fonksiyon testlerinin, böbrek yetersizliği açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Hastalarda kas sertliğine bağlı ortaya çıkabilecek solunum sıkıntısı ve otonom işlev bozukluğu nedeniyle mekanik ventilasyon desteği de akılda bulundurulmalıdır (10).

Tablo 1. Hastanın yatışı sürecinde laboratuvar bulguları

| | 1. gün | 3. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün | 8. gün | 9. gün | 10. gün | 12. gün |
|---|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| Lökosit 4,6-10,2 K uL ⁻¹ | 13,8 | 9,9 | 6,9 | 7,7 | 6,8 | 8,3 | 7,4 | 7,9 | 9,4 |
| Üre 10-50 mg dL ⁻¹ | 6 | 13 | 15 | 15 | 17 | 19 | 21 | 26 | 15 |
| Kreatin 0-1,5 mg dL ⁻¹ | 0,52 | 0,42 | 0,52 | 0,54 | 0,50 | 0,61 | 0,61 | 0,65 | 0,62 |
| AST 15-40 U L ⁻¹ | 2,067 | 1577 | 266 | 145 | 74 | 49 | 47 | 33 | 25 |
| ALT 10-40 U L ⁻¹ | 295 | 310 | 207 | 177 | 135 | 119 | 126 | 84 | 62 |
| CK 0-190 U L ⁻¹ | 123,889 | 4267* | 4267* | 2263 | 1011 | 685 | 389 | 261 | 171 |
| CK-MB 0-24 U L ⁻¹ | 1,189 | | 96,2 | 55,6 | 32,2 | 27,3 | 25,8 | 29,5 | 19,4 |
| LDH 125-243U L ⁻¹ | 5,709 | | | 203 | 159 | 165 | 199 | | 193 |
| *: cihazın okuyabildiği en üst sınır AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin kinaz miyogloblin, LDH: Laktat Dehidrojenaz | | | | | | | | | |

Sonuç

Nadir görölen ve öldürücü olabilen NMS'de, erken tanı ve acil tedavi mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Antipsikotik ilaç kullanan bu tür hastalarda, hastaların ve yakınlarının olası yan etkiler açısından bilgilendirilmesi, bu hastaların sürekli monitörizasyon ve solunum desteği verilebilecek yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelerinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 139-42. [\[CrossRef\]](#)
2. Rasmussen KG. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1639-40.
3. Semiz ÜB. Nöroleptik Malign Sendrom. İçinde: Ceylan ME, Çetin M.(edit.). Şizofreni. 4. Baskı. İstanbul: İncekara Matbaacılık, 2009; 1167-76.
4. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2155-60.
5. Hayashi H, Kawakatsu S, Watanabe K, Fukasawa T, Otani K. Neuroleptic malignant syndrome complicated by massive intestinal bleeding in a patient with chronic renal failure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1225-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Keck PE, Pope HG, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: A prospective study. *Am J Psychiatr* 1992; 144: 1344.
7. Angelopoulos P, Markopoulou M, Kyamidis K, Bobotas K. Neuroleptic malignant syndrome without fever after addition of oxcarbazepine to long-term treatment with amisulpride. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 482-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Ording H, Ranklev E, Fletcher R. Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1183-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Miyaoka H, Shishikura K, Otsubo T, Muramatsu D, Kamijima K. Diazepamresponsive neuroleptic malignant syndrome: a diagnostic subtype? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 882.
10. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709-12. [\[CrossRef\]](#)