



Nazlı Gamze Bülbül,
Yaprak Seçil,
Yeşim Beckmann,
Tülay Kurt İncesu,
Galip Akhan

Nörolojik Yoğun Bakım İzlemi Gerektiren Nöroleptik Malign Sendrom: Dokuz Olgu ile Gözden Geçirme

Neuroleptic Malignant Syndrome Requiring Neurological Intensive Care Unit Follow-up: Review with Nine Cases

Geliş Tarihi/Received : 01.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted : 05.01.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Nazlı Gamze Bülbül, Yaprak Seçil, Yeşim Beckmann, Tülay Kurt İncesu, Galip Akhan
Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Nazlı Gamze Bülbül (✉),
Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: nzl.gmzb@gmail.com
Tel.: +90 232 244 44 44

Bu olgu sunumu, 25-29 Eylül 2013 tarihleri arasında Kuşadası'nda düzenlenen 5. Nörolojik Yoğun Bakım Sempozyumu'nda poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroleptik ilaç kullanımı sonrasında görülen, nadir fakat hayatı tehdit eden bir klinik durumdur. NMS her ne kadar psikiyatrik bir tanı olsa da, tedavisi sistematik bir yaklaşım gerektirmekte ve bu nedenle çoğu kez yoğun bakım izlemine ihtiyaç duyulmaktadır. Burada kliniğimizde son üç yıl içinde Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde (NYBÜ) NMS tanısıyla izlenen 9 olguyu literatür eşliğinde tartışmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, nörolojik yoğun bakım

SUMMARY Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life-threatening clinical manifestation induced by neuroleptic medication. Although NMS is regarded as a psychiatric diagnosis, its treatment requires a systematic approach and thus intensive care follow-up. In this paper, we report nine cases with NMS followed up in our Neurology Intensive Care Unit over the last three years.

Key Words: Neuroleptic malignant syndrome, neurological intensive care

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroloji pratiğimizde rastladığımız, antipsikotikler (AP) ve dopaminerjik sistemi etkileyen diğer ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilen, ve ciddi komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektiren bir tablodur (1-4). Hem nöroloji hekimlerinin, hem acil servis hekimlerinin hem de bu hastaları karşılama potansiyeli olan diğer branşlardaki hekimlerin hastalık hakkında bilgilenmesi tanıyı kolaylaştıracak ve yaşamsal önem taşıyan acil müdahale durumunu hızlandıracaktır. Bu amaçlardan yola çıkarak son üç yıl içinde Nöroloji Yoğun Bakım Ünitimizde (NYBÜ) NMS tanısıyla

izlenen dokuz olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş, tüm nörolojik ve diğer muayene, laboratuvar bulguları ile birlikte literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumları

Kliniğimiz NYBÜ'de son üç yıl içinde izlediğimiz dokuz NMS olgusunun dördü kadın, beşi erkekti. Yaş ortalaması 51,55±4,85 (min: 30, maks: 80) yıl idi. Hastaların yedisinde daha önceden bilinen psikiyatrik bozukluk tanısı mevcuttu. Bunlardan iki olguda daha önceden geçirilen NMS öyküsü alındı. Hastaların dördü tipik ve atipik antipsikotik ilaç

kombinasyonu, biri sadece atipik antipsikotik ve diğeri ikisi ise ise Lityum ve atipik antipsikotik kombinasyonu kullanmakta idi. Hastaların hastanede ortalama kalış süresi 19,77±7,03 (min: 2, maks: 68) gün ve NYBÜ'de kalış süreleri ortalama 14,55±7,18 (min: 2, maks:68) gün idi. Hastaların hepsinde ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı mevcut iken, rijidite yedi hastada gözlemlendi. Kreatin kinaz (CK) bütün hastalarda yüksekti (CK ortalaması 4349,77±1191 U/L, min:1000, maks: 12000). Hastaların dördü NYBÜ izleminde iken eksitus oldu (Tablo 1).

Olgu 1

Otuz yaşında erkek hasta, bilinç bulanıklığı, huzursuzluk, kollarda ve bacaklarda katılık nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirildi. Bilinen psikotik bozukluk nedeni ile dört yıldır klozapin 150 mg/gün kullanmakta olan hastanın dört yıl önce dış merkezde NMS tanısıyla NYB'de yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilinç uykulu idi, sözel uyarılarla göz açıyor ve basit emirleri almakta zorlanıyordu. Anlamsız birkaç kelime verbal çıkışı ve perseverasyonları mevcuttu. Dört ekstremitede rijidite tespit edildi. Ateşi 39 °C olan ve laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre (WBC) (20000/mm³), ve CK (2500 U/L) yüksekliği saptanan hastada öncelikle NMS düşünüldü. Bromokriptin 5 mg/gün dozunda başlandı ve takibinde 15 mg/güne yükseltildi. İzlemi sırasında sistemik sorunları olan ve müdahale edilen hastanın hastaneye yatışının yedinci gününde genel durumu stabil olması nedeniyle servis izlemine alındı. Yatışının 12. gününde CK değerinin 1600 U/L'ye gerilediği gözlemlendi ve taburculuğu esnasında CK değeri 527 U/L, WBC değeri 9960/mm³ idi. Genel durumu ve vital bulguları stabil olan hasta tedavisinin düzenlenmesi ve takip amacı ile psikiyatri kliniğine nakil verildi.

Olgu 2

Otuz dokuz yaşında doğumsal mental gelişme geriliği ve 20 yıldır bilinen psikotik bozukluk tanılarıyla takipli olan hasta bilinç bulanıklığı, titreme ve ateş yüksekliği ile acil servise getirildi. Hastanın, daha önce psikoz nedeniyle başlanmış olan olanzapin tedavisinin 20 mg/güne çıkarıldığı, fakat yan etkiler olması nedeniyle 15 gün önce kesildiği, kullanmakta olduğu züklopentiksol tedavisinin de hastanın kendi isteği ile altı gün önce kesilmiş olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde, bilinç uykulu, kooperasyonu kısıtlı idi. Birkaç kelime anlamlı verbal çıkışı mevcuttu. Dört yönlü rijidite tespit edildi. Ateşi 39 °C kalp atım hızı 120/dk olan ve laboratuvar değerlerinde lökositozu (11300/mm³) ve CK yüksekliği (6060 U/L) saptanan hastada mevcut bulgularla NMS düşünülerek NYBÜ'ye yatırıldı. Bromokriptin 5 mg/gün dozunda başlandı

ve psikiyatri kliniği görüşü de alınarak 7,5 mg/güne yükseltildi. Takiplerinde CK değeri 10059 U/L olan hastanın idrarda hematürik renk değişikliği olması ancak idrar mikroskopisinde hematüri saptanmaması nedeniyle hasta rabdomiyoz olarak değerlendirildi ve tedavisi düzenlendi. Yatışının beşinci gününde CK düzeyi 2000 U/L'ye geriledi. Yatışının dördüncü gününde nörolojik muayenesinde bilinç açık, kooperasyon tamdı ve hasta oryante idi. Anlamlı verbal çıkışı mevcuttu. Rijidite kaybolmuştu. Yatışının altıncı gününde servis izlemine alındı ve 10. gününde taburcu edildiği esnada CK düzeyi: 146 U/L ve WBC düzeyi: 8800/mm³ idi. Klinik ve laboratuvar bulguları stabil olan hasta taburcu edildi.

Olgu 3

Kırk bir yaşında bayan hasta, bilinen psikotik bulgulu depresif bozukluk tanısı ile, Psikiyatri kliniğinde yatırılarak takip edilmiş. O dönemde amisülpirid 800 mg/gün, ketiapin 300 mg/gün, biperiden 2 mg/gün başlanan hastanın bilinç bulanıklığı ve ateş yüksekliği olması üzerine dış merkez acil servise götürülmüş. Dört yönlü rijiditesi ve CK yüksekliği de olan hasta NMS tanısıyla anestezi yoğun bakımda yatırılarak takip edilmiş ve bromokriptin verilmiş. Takiplerinde genel durumu ve nörolojik muayene bulguları stabil seyretmesi üzerine taburcu edilmiş. İki ay sonra Psikiyatri kliniğine psikoz ve depresyon ön tanılarıyla yatırılan ve tekrar amisülpirid ve ketiapin başlanan hasta, takiplerinde ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı olması üzerine tarafımıza konsülte edildi. Nörolojik muayenesinde bilinci uykuya meyilli, sözel uyarılarla göz açıyordu. Basit emirleri alıyordu ve bir-iki kelime anlamlı verbal çıkışı mevcuttu. Dört yönlü rijiditesi mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde CK yüksekliği (3000 U/L) olan hastaya bu bulgularla NMS tanısı konularak NYB'ye nakil alındı. Bromokriptin tedavisi 10 mg/gün dozunda başlandı ve takibinde 20 mg/güne yükseltildi. Oral alımı yeterli olmaması nedeniyle enteral beslenme yapıldı. Takiplerinde solunum sıkıntısı, öksürük ve pulmoner sekresyonu olan hastanın balgam kültüründe Klebsiella Pnomonia üremesi üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. Tedaviye yanıt alındı. Genel durumu ve vital bulguları stabil olan hasta Nöroloji servisine alınarak izlemi devam etti. Servis izleminde bromokriptin tedavisi altında iken, hastanenin yakılacağı ve kendisinin başkaları tarafından kaçırılacağı şeklinde paranoid hezeyanları olan ve bromokriptin tedavisinin kesilmesiyle bulguları tamamiyle ortadan kalkan hasta Psikiyatri kliniği ile konsülte edildi. Dopamin agonistine bağlı psikotik semptom olarak yorumlandı. Yatışının sekizinci gününde CK düzeyi 60 U/L'ye gerileyen hastanın yatışının 20. gününde CK düzeyi 35 U/L ve WBC ise 5760/mm³ düzeyine geriledi. Genel durumu ve nörolojik muayene bulguları da anlamlı derecede düzelen hasta taburcu edildi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve psikiyatrik özellikleri

Olgu	Yaş, Cinsiyet	Özgeçmiş	Önceki Tedavi	Rijidite	Ateş	CK (U/L)	WBC	Psikiyatrik Semptomlar	Karşılaşılan Problemler
1	30, E	Psikotik bozukluk (4 yıl) NMS (4 yıl önce)	Klozapin 150 mg/gün	+	39 °C	2500	20,000	Ajıtasyon	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme
2	39, E	Mental gelişme geriliği Psikotik bozukluk (20 yıl)	Olanzapin 20 mg/gün Zuklopentiksol	+	39 °C	6060	11,300	-	Rabdomyoliz Akut böbrek yetmezliği
3	41, K	Psikotik bulgulu depresif bozukluk NMS (1 ay önce)	Amisülpirid 800 mg/gün Ketapin 300 mg/gün Biperiden 2 mg/gün	+	39 °C	3000	11,700	Paranoid hezeyanlar	Dopamin agonistisine bağlı psikotik semptomlar
4	51, E	Şizofrenik bozukluk Geçirilmiş iskemik inme Kardiyak arrest ve CPR öyküsü (1 ay önce)	Ketapin 300 mg/gün	+	38 °C	1578	11,000	-	Kardiyak arrest Eksitus
5	52, K	Bipolar affektif bozukluk (13 yıl)	Lityum 1200 mg/gün VA 1500 mg/gün Lamotrijin 200 mg/gün Ketapin 300 mg/gün	+	40 °C	12000	10,000	-	Nefrojenik diabetes insipidus Rabdomyoliz Solunum yetmezliği
6	54, E	Psikotik bozukluk (7 yıl) Herpes ensefaliti (15 yıl önce)	Olanzapin Haloperidol Risperidon Biperiden	+	38 °C	1010	18,900	Ajıtasyon	Solunum yetmezliği Kardiyak arrest Eksitus
7	55, K	Şizofreni (6 yıl)	Amisülpirid 800 mg/gün Paliperidon 6 mg/gün Biperiden 6 mg/gün	-	39 °C	6000	10,000	-	Dirençli hipernatremi Oligüri Akut böbrek yetmezliği
8	63, E	Psikotik bozukluk	Ketapin Imipramin Amitriptilin	+	39 °C	1000	10,700	-	Kardiyak arrest Eksitus
9	80, K	Bipolar affektif bozukluk (20 yıl)	Lityum 600 mg/gün Klorpromazin 25 mg/gün	+	38,5 °C	6000	15,000	-	Solunum yetmezliği Eksitus

E: erkek, K: kadın, NMS: nöroleptik malign sendrom, CK: kreatin kinaz

Olgu 4

Elli yaşında erkek hasta, bulantı, kusma, ateş yüksekliği ve genel durum bozukluğu ile acil servise getirildi. Bilinen şizoaffektif bozukluk, geçirilmiş iskemik inme ve bir ay önce kardiyak arrest geçirmesi nedeniyle kardiyopulmoner resusitasyon öyküsü mevcut olan hastanın ketiapin 300 mg/gün kullanmakta olduğu öğrenildi. Acil serviste solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilen, menenjit ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılarak takip edilen hastanın lomber ponksiyonu sonrası menenjit düşünülmemesi üzerine, tarafımıza konsülte edildi. Nörolojik muayenesinde gözler spontan açık, entübe idi. Emirleri almıyordu. Ağrılı uyarana motor yanıtı yoktu. Dört ekstremitede de rijiditesi mevcuttu. Pupiller bilateral midriyatikti. Işık refleksi bilateral pozitif. Babinski delili bilateral ilgisizdi. Ateş 38 °C olan, laboratuvar değerlerinde CK: 396 U/L idi ve 12 saat içerisinde CK düzeyi 1578 U/L'ye yükseldi. Kreatinin 2,3 mg/dl, sodyum 165 mEq/l, WBC 22900/mm³ saptanan hastada NMS düşünülerek NYB'ya nakil alındı. Tansiyon değerleri düşük seyreden ve pozitif inotrop ajan desteğine rağmen yükselmeyen hastaya bromokriptin tedavisi hipotansiyon nedeniyle başlanamadı. Sistemik sorunlarına yönelik tedavisi de düzenlenen hastanın takibinde yatışının üçüncü gününde kardiyak arrest gelişmesi üzerine hasta eksitus oldu.

Olgu 5

Elli iki yaşında bayan hasta, bipolar affektif bozukluk nedeniyle 13 yıldır takipli ve lityum 1200 mg/gün, valproik asit 1500 mg/gün, lamotrijin 200 mg/gün ve ketiapin 300 mg/gün kullanmakta idi. Üç gündür 40 °C'ye varan ve antipiretik tedaviye yanıt vermeyen ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı olması üzerine acil servise getirildi. Vital bulgularında ateş 38 °C, nabız 65/dk, arteriel kan basıncı 130/80 mmHg, solunum 20/dk idi. Nörolojik muayenesinde bilinç uykulu, kooperasyon kısıtlı idi. Verbal çıkışı yoktu. Kraniyal sinir bakışı olağandı. Motor lateralizan bulgusu yoktu. Dört ekstremitede rijiditesi ve ense sertliği mevcuttu. Menenjit ve ensefalit açısından değerlendirildi ve lomber ponksiyonu normal sınırlarda olması nedeniyle bu hastalıklar dışlandı. İntoksikasyon açısından bakılan lityum kan düzeyi terapötik aralıkta idi. Laboratuvar değerlerinde CK 12000 U/L, WBC 17002/mm³, potasyum 6,5 mEq/L, kreatinin 2,7 AST 172 U/l, ALT 64 U/L, LDH 1535 U/L olan hastada mevcut bulgularla NMS düşünülerek NYB'ye yatırıldı. Kullanmakta olduğu psikotrop ajanlar kesildi ve 5 mg/gün bromokriptin başlandı, takibinde 20 mg/güne yükseltildi. Laboratuvar bulgularında CK yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hiperpotasemi olması, eş zamanlı olarak idrar renginde koyulaşma olması ancak mikroskopik hematüri saptanmaması nedeniyle hasta nefroloji kliniği ile ortak olarak değerlendirildi ve rabdomiyoliz

ile uyumlu bulundu. Santral venöz basınç takibi ile sıvı tedavisi düzenlendi. Yatışının yedinci gününde laboratuvar değerlerinde CK 9000 U/L'ye, WBC: 7,83/mm³, potasyum 2,9 mEq/L ve kreatinin 2 mg/dl düzeyine geriledi. Yatışı boyunca CK değerleri gerileyen hastanın izleminde nefrojenik ya da santral diyabetes insipidus ayırımı yapılamayan bulguları gelişti, buna yönelik desmopressin tedavisi başlandı. Bu tedaviye yanıt alındı ancak ek olarak akciğer enfeksiyonu da olan hasta bir dönem iv antibiyotik tedavisi ile birlikte ventilatör desteğinde izlendi. İdrar çıkışı normale dönen, enfeksiyonu düzelen hastanın desmopressin tedavisi kesildi, hasta ekstremitelerde rijiditesi kaybolan, oral beslenmesi yeterli olan hasta, genel durumu ve vital bulguları stabil seyretmesi üzerine yatışının 30. gününde Nöroloji kliniğine nakledildi. Takip eden altı gün boyunca da Nöroloji kliniğinde takip edilen hastanın CK düzeyi 100 U/L'ye geriledi. Genel durumu nörolojik muayene bulgularında anlamlı derecede düzelmeye saptanması üzerine taburcu edildi.

Olgu 6

Elli dört yaşında erkek hasta, 15 yıl önce geçirilmiş ensefalit ve yedi yıl önce başlayan psikoz nedeniyle olanzapin kullanmakta idi. Yirmi gün öncesinde yakınları ile iletişimde bozulma, uyuyamama ve huzursuzluk olması üzerine haloperidol, risperidon ve biperiden başlanmıştı. Son üç gündür 38 °C'nin üzerinde ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı olması üzerine acil servise getirilen hastanın, nörolojik muayenesinde gözler spontan açık idi, emir almıyordu, verbal çıkışı yoktu. Dört ekstremitede rijiditesi mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde CK yüksekliği (18,900 U/L) ve lökositoz (WBC 21100/mm³) saptanan hasta, NYB'ye yatırıldı. Bromokriptin 5 mg/gün dozunda başlandı ve 20 mg/güne arttırıldı. Ateş yüksekliği yanı sıra solunum distresi ve yoğun sekresyonu olan hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Balgam kültüründe üreme olması üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. Takiplerinde yatışının 15. gününde CK değeri 365 U/L ve WBC değeri 14300/mm³ düzeyine geriledi ve rijiditesi de anlamlı derecede azaldı. Bromokriptin dozu azaltılarak kesildi. İzlemi boyunca yoğun solunum sıkıntısı olan ve tedaviye rağmen enfeksiyon bulguları hiç düzelmeyen hasta yatışının 38. gününde kardiyak arrest gelişmesi üzerine eksitus oldu.

Olgu 7

Elli beş yaşında bayan hasta, bilinç bulanıklığı ve ateş yüksekliği nedeniyle acil servise getirildi. Altı yıldır bilinen

şizofreni tanısı olan ancak tedavi almayan hastaya altı ay önce dış merkezde amisülpirid 800 mg/gün, paliperidon 6 mg/gün ve biperiden 6 mg/gün başlanmıştı. Nörolojik muayenesinde; bilinç uykulu idi ve sözel uyarılarla göz açıyordu. Birkaç kelime anlamlı verbal çıkışı mevcuttu. Kranial sinir bakışı normaldi. Motor lateralizan bulgu ve ekstremitelerde rijidite saptanmadı. Derin tendon refleksi bilateral normoaktifti. Laboratuvar değerlerinde sodyum 179 mEq/L, kreatinin 4,6, CK 6000 U/L, WBC 14700/mm³ saptandı. Kranial bilgisayarlı tomografide sol serebellar hemisferde subakut infarkt ile uyumlu görünüm mevcuttu. Hasta bu bulgularla, NMS ve iskemik inme tanılarıyla NYBÜ'ye yatırıldı. İskemik inmeye yönelik antiagregan tedavi ve NMS'ye yönelik olarak bromokriptin 5 mg/gün tedavisi başlandı ve takiplerinde 20 mg/güne yükseltildi. Nefroloji kliniği önerisiyle günlük 4000 cc hidrasyon yapıldı. Dirençli hipernatremi, oligüri ve böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik saptanması nedeniyle hemodiyalize alındı. İdrar çıkışı gözlemlendi. Böbrek fonksiyon testleri ve CK normal sınırlara geriledi. Yatışının 14. gününde CK düzeyi 62 U/L ve WBC düzeyi 5750/mm³ idi. Bromokriptin tedavisi azaltılarak kesildi ve genel durumunun iyi olması sebebiyle yatışının yedinci gününde nöroloji servisine nakledildi. Takip eden 11 gün Nöroloji servisimizde takip edilen hasta genel durumu, vital bulguları ve laboratuvar bulguları düzelmesi üzerine taburcu edildi.

Olgu 8

Altmış üç yaşında erkek hasta, bilinç bulanıklığı ve ateş yüksekliği nedeniyle acil servise getirildi. Son sekiz aydır giderek artan iştahsızlık ve kilo kaybı öyküsü olduğu ve bir hafta önce dış merkezde başvurduğu psikiyatri polikliniğinde ketiapin, imipramin ve amitriptilin tedavileri başlandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde ağırlı uyarılarla göz açmıyor, emirleri almıyordu. Ağırlı uyarılara yanıt alınamıyordu. Dört ekstremitelerde rijidite mevcuttu. Laboratuvar değerlerinde lökositoz (16400/mm³) ve CK yüksekliği (10700 U/L) mevcuttu. Ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı nedeniyle acil serviste yapılan lomber ponksiyonunda beyin omurilik sıvısında (BOS) enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Yapılan BOS incelemesinde şüpheli hemoraji bulguları bulunan ancak kranial görüntülemelerinde kanama bulgusu olmayan hastaya olası subaraknoid kanamaya yönelik tedavisi düzenlendi. Dört ekstremitelerde rijidite, CK yüksekliği, antipiretik tedaviye yanıt alınamayan ateş yüksekliği olması nedeniyle NMS düşünülerek bromokriptin 10 mg/gün başlandı ve takiplerinde 15 mg/güne yükseltildi. Takiplerinde yatışının üçüncü gününde iken CK düzeyinin 307 U/L ve WBC düzeyinin 10,6/mm³'e gerilediği görüldü. Ancak genel durumu düzelmeyen hasta yatışının dördüncü gününde kardiyopulmoner arrest ile eksitus oldu.

Olgu 9

Seksen yaşında bayan hasta, bilinç bulanıklığı ve ateş yüksekliği nedeniyle acil servise getirildi. Yirmi yıldır bipolar affektif bozukluk tanısıyla takipli ve lityum 600 mg/gün, klorpromazin 25 mg/gün kullanmakta idi. Nörolojik muayenesinde, bilinç uykulu, sözel uyarılarla göz açıyordu. Emirleri almıyordu. İnceleme tarzında verbal çıkışı mevcuttu. Kranial sinir bakışı olağandı. Motor lateralizan bulgu yoktu ve dört ekstremitelerde rijiditesi mevcuttu. Derin tendon refleksi normoaktifti ve patolojik refleks saptanmadı. Lityum intoksikasyonu açısından bakılan kan lityum düzeyi terapötik aralıkta idi. Laboratuvar değerlerinde lökositoz (15000/mm³), CK yüksekliği (6000 U/L) saptanan hastada mevcut bulgularla NMS düşünülerek NYBÜ'ye yatırıldı ve psikiyatri kliniğinin de önerisiyle bromokriptin 5 mg/gün başlandı. Sistemik tedavisi düzenlendi. İzlemi sırasında solunum sıkıntısı gelişen hastanın kan gazı değerlerinin bozulması üzerine hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Yatışının ikinci gününde kardiyak arrest gelişen hastaya eksitus oldu.

Tartışma

Nöroleptik malign sendrom (NMS), mental durum değişiklikleri, rijidite ve bradikinezi gibi motor anormallikler, otonomik disfonksiyon (kan basıncı değişiklikleri, diaforez ve taşikardi gibi) ve ateş yüksekliği ile karakterize olan ve nadir görülen bir klinik tablodur. Nadir görülmesine rağmen, acil müdahale edilmesi gereken ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Lökositoz, kreatinin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi laboratuvar bulguları da sıklıkla klinik tabloya eşlik etmektedir (1-5). Dopaminerjik ajanların ya da antipsikotiklerin ani kesilmesine ya da dopamin antagonisti kullanımına bağlı olarak oluşan santral dopaminerjik hipoaktivite NMS'yi başlatan başlıca nedendir (1,4,6). NMS daha çok tipik ve yüksek potens antipsikotiklerin (haloperidol gibi) kullanımı ile ilişkili olsa da diğer düşük potens antipsikotikler ve yeni atipik antipsikotiklerle de tanımlanmış olgular mevcuttur (7). Lityum ve diğer antipsikotiklerin beraber kullanımına bağlı olarak ya da karbamazepin gibi antikonvülzanlar ve trisiklik antidepressanların kombinasyonuna bağlı az sayıda olgu da bildirilmiştir (8,9). Bizim olgularımızın hepsinde antipsikotik kullanım öyküsü mevcuttu. Hastalarımızda en sık karşılaştığımız ilaçlar atipik antipsikotiklerden olanzapin ve kombinasyon tedavilerinden ise Ketiapinin diğer antipsikotiklerle kombinasyonu şeklinde idi.

Nöroleptik malign sendrom oluşumunu kolaylaştıracak başlıca predispozan faktörler arasında, erkek cinsiyet, genç yaş, dehidratasyon, hiponatremi, ajitasyon, antipsikotik ilacın kas içi ya da parenteral uygulanması ya da depo formüllerinin

kullanılması, yüksek dozda nöroleptik alımı ve hızlı doz titrasyonu, lityum ve gerialim inhibitörlerinin beraber kullanımı, mental retardasyon, ekstrapiramidal sendromlar, psikomotor ajitasyon, malnutrisyon, emosyonel stres, enfeksiyonlar ve hastanın daha öncesinde NMS öyküsü olması sayılabilir (1,3,5,6,10,11). Bizim olgularımızda da erkek cinsiyet ortalama %56, kadın cinsiyet ise %44 oranındaydı. Prognoz açısından değerlendirildiğinde, erkek hastaların mortalitesinin %60, kadın hastaların ise %25 oranında olduğu ve erkek hastalarda prognozun daha kötü seyrettiği gözlemlendi. Lityum ile birlikte antipsikotik kullanımı olan iki olgumuzdan birinin prognozu oldukça kötü seyretti ve hasta eksitus oldu. Lityum kullanımı olan diğer hastada ise nefrojenik ek sorunlar nedeniyle tedavi yönetimi açısından diğer zorluklar yaşandı ve prognozu olumsuz etkileyerek hastanede yatış süresinin uzamasına neden oldu. Olgu 1 ve olgu 3'te ise geçmişte NMS öyküsü mevcuttu ancak mortalite ve prognoz açısından olumsuz seyretmedi.

Nöroleptik malign sendromun patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bir kaç otopsi örneğinden yola çıkılarak mekanizma üzerinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Dopamin reseptör blokajı yapan ve dopamin etkisini azaltan ilaçların kullanımı ya da parkinson hastalarında kullanılan dopamin stimüle edici ajanların aniden kesilmesi sonrası NMS görülmesi, hastalığın bir akut dopamin yetmezliği sonucu ortaya çıktığı olasılığını kuvvetlendirmektedir. Her ne kadar pek çok olgu dopamin reseptör bloker dozunun artmasıyla ortaya çıksa da, bazı olguların da nöroleptiklerin ani kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (12,13). Otuz iki NMS ve 132 NMS olmayan şizofreni hastasının yer aldığı bir klinik çalışmada, NMS hastalarının çoğunda Dopamin D2 gen polimorfizmi olduğu gösterilmiş, ancak neden bazı dopamin bloke edici ajanlar hastalığa yol açarken, bazılarının yol açmadığı açıklanamamıştır (14). Antipsikotik kullanan hastalarda insidansı %0,01-0,02 arasında değişmektedir (8). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, yapılan çalışmalar en sık dördüncü ve beşinci dekadlarda görüldüğünü göstermektedir (6). Hastaların yaklaşık %90'ında antipsikotik kullanımına başladıktan ilk iki hafta sonrasında NMS gelişmekte, ancak amisülpirid gibi bazı antipsikotiklerde bu süre 1-4 güne kadar değişebilmektedir (5,10). Semptomlar, 24-72 saat içerisinde ortaya çıkabilmekte; 1-44 güne kadar uzayabilmekte ve ortalama 10 gün sürmektedir (3). NMS ilk olarak 1960'larda Fransız psikiyatristler tarafından tanımlanmış ve o günden bu zamana kadar tanısında pek çok kriterler kabul görmüştür. Levenson, Addonizino ve Susman, Caroff ve Mann tarafından oluşturulan tanı kriterlerinden sonra, DSM-IV tanı kriterleri ve Nierenberg ve ark. tarafından oluşturulan tanı kriterleri en çok kullanılanlar haline gelmiştir (9,11). DSM-IV tanı kriterlerine göre kas rijiditesi ve ateş yüksekliği mutlaka olmalıdır. Ek olarak bazı klinik özellikler ve laboratuvar değişiklikleri de

görülebilir (Tablo 2). Nierenberg NMS tanı kriterleri zorunlu, major ve minor kriterler olarak üçe ayrılır. Tanı için dört major kriter veya üç major, üç minor kriter yeterlidir (Tablo 3) (15).

Nöroleptik malign sendromda sıklıkla gördüğümüz laboratuvar değişiklikleri arasında artmış serum CK düzeyi (>1000 IU/L), karaciğer, böbrek ve koagülasyon testlerinde yükseklik, lökositoz, elektrolit değişiklikleri, proteinüri ve rabdomiyoliz sayılabilir (6). Daha önce yapılan çalışmalarda CK düzeyi tüm NMS olgularının %90'ında yüksek tespit edilmiştir. Ancak CK yüksekliği ile seyretmeyen NMS olguları çok nadir de olsa bildirilmiştir (16). Bizim olgularımızın da tümünün CK değeri yüksekti ve verilen tedavi ile düşürülerek normal sınırlara geriledi. Rabdomiyoliz de NMS seyrinde ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlardan biridir. Artmış CK değeri ile birlikte böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve idrar renginde koyulaşma olması ancak idrar mikroskopisinde hematüri saptanmaması rabdomiyoliz konusunda uyarıcı olmalıdır. İncelediğimiz olgulardan ikinci ve beşinci olgu, nefroloji kliniği ile ortak değerlendirilerek rabdomiyoliz olarak değerlendirilmiş ve tedavisi düzenlenmiştir. Lityum kullanan hastalarda ortaya çıkabilecek nefrojenik diabetes insipidus ve akut böbrek yetmezliği de dikkat edilmesi gereken sorunlardan biridir. Bu tür hastalarda nefrolojik açıdan tedavinin titizlikle yapılması gerekmekte ve bu nedenle hastaya multidisipliner yaklaşım önem taşımaktadır.

Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısında ateş yüksekliğinin nedeni olabilecek tüm enfeksiyöz nedenler, deliryum, malign hipertermi, katatoni, status epileptikus, ekstrapiramidal yan etkiler, serotonin sendromu akıldadır.

Tablo 2. Nöroleptik malign sendrom için DSM-IV tanı kriterleri
Nöroleptik kullanımı ile ilişkili yaygın kas rijiditesi ve ateş yüksekliği olması
Aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması
Diaforez
Disfaji
Tremor
İnkontinans
Konfüzyondan komaya kadar değişkenlik gösteren mental durum değişikliği
Mutizm
Taşikardi
Kan basıncı değişikliği
Lökositoz
CPK yüksekliği
(C) A ve B'deki semptomlar herhangi başka bir nörolojik ya da sistemik hastalığa bağlı olmamalı (örneğin ensefalit gibi)
(D) Bu durum başka bir mental bozuklukla açıklanamamalı

Tablo 3. Nierenberg Nöroleptik malign sendrom tanı kriterleri (15)

Zorunlu kriterler
1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı
2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı
3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi
Majorkriterler
1. Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38 °C)
2. Müsküler kurşun boru rijiditesi
3. Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)
4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)
5. Bilinç durumunda değişiklik
Minor kriterler
1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz major kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi),
2. Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunum yetmezliği)
3. Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000)
4. Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)

tutulmalıdır (2,4). Dördüncü olgumuzda belirttiğimiz gibi, ateş yüksekliği ve ense sertliği gibi bulgular bazı hastaların acil serviste öncelikle menenjit gibi enfeksiyöz nedenler düşünülerek tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle öykünün dikkatli alınması ve kullanılan ilaçların ayrıntılı sorgulanması son derece önem taşımaktadır. NMS benzeri sendromlar konusunda da dikkatli olunmalıdır. Örneğin spastisite tedavisinde kullanılan intratekal baklofenin ani kesilmesinde de NMS benzeri bir sendrom ortaya çıkabilmektedir (6). Serotonin sendromu pek çok klinik özelliğinden dolayı NMS ile benzerlik taşımaktadır. Ancak NMS'de solukluk görürken, serotonin sendromunda flushing, terleme ve diyare gibi bulgular da görmekteyiz. Letal katatoni de çoğu kez psikotik bulgularla başlamasıyla NMS'den ayrılabilir. Oysa NMS çoğunlukla kas rijiditesi ile belirmektedir (2).

Kullanılan ilaçlar da, semptomlar açısından belli farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin klozapin ile ilişkili NMS olguları diğer atipik antipsikotiklere bağlı NMS'lerden daha az ekstrapiramidal belirti (tremor ve rijidite gibi) göstermeleriyle ayrılır. Bu farklılık klozapinin görece yüksek D1/D2 ve 5HT2/D2 afinite oranıyla ilişkilidir (1).

Rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli, çoklu organ yetmezliği, aspirasyon pnömonisi

NMS takibinde en sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Bizim olgularımızda da, NYBU takibinde olguların dördü bu nedenlerle kaybedilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar, renal ve pulmoner yetmezliğe bağlı olarak mortalite de %10-70 arasında değişen oranlarda yüksek seyretmektedir (1,2). Bizim olgularımızda mortalite oranı ortalama %45'ti (Tablo 3). Mortalitesi ve morbiditesi yüksek seyreden hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlar ve dozlarının diğer hastalardan anlamlı derecede farklı olmadığı görüldü. Eksitus olan hastalarda yaş, gelişindeki genel durum bozukluğu ve ek sistemik sorunların mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı düşünüldü. Çoğu NMS olgusu sekelsiz iyileşse de, bazı hastalarda kognitif yıkım, rijidite, tremor ve distonik kontraktür gibi motor anormallikler sekel kalabilmektedir (6). Tekrar NMS gelişme riski ise yapılan bazı çalışmalara göre %30 olarak tahmin edilmektedir (4). Daha önce NMS öyküsü olan bir hastada şüpheli bulgular varsa tekrar NMS gelişmiş olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Tedavide etken olan ajanın kesilmesi en önemli adımdır. Dehidratasyon, elektrolit imbalansı, enfeksiyondan ve trombozdan koruma, hipertermi ve akut böbrek yetmezliğine yönelik destek tedavileri morbidite ve mortalitenin azaltılması bakımından önemlidir (10). Bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik ajanlar, dantrolen, ve GABAerjik sistem üzerinden etkili lorazepam ve diazepam en sık kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleridir. İlaç tedavisi semptomlar azalıp tamamen iyileşinceye kadar en az iki-üç hafta devam ettirilmelidir (10,12). Bromokriptin tedavisi sırasında psikotik semptomların alevleneceği akıldan çıkarılmamalıdır (17). Üçüncü olgumuzda tedavi esnasında psikotik semptomlar açığa çıkmış ve tedavinin kesilmesiyle tamamen düzelmiştir. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda elektrokonvülzan terapi (EKT) de uygulanabilmektedir (4). NMS tamamen tedavi edildikten sonra antipsikotik ilaç kullanımına başlanacaksa mutlaka düşük dozlarda, yavaş titre edilerek, dehidratasyondan ve lityumun birlikte kullanımından sakınarak yapılmalıdır (5,6).

Sonuç olarak NMS ciddi ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Erken tanı ve uygun tedavi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır (1,2). NMS her ne kadar psikiyatrik bir tanı olsa da, tedavisi oldukça komplike ve sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu bakımdan her türlü nöroleptik alımı sonrasında şüpheli semptom ve bulguları olan hastalar dikkatle izlenmeli, doğru zamanda en uygun tedavi verilmelidir.

Kaynaklar

- Erol A, Putgül G, Sert E, Mete L. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome followed by catatonia: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2013;24:140-4.
- Kasantikul D, Kanchanatawan B. J Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2155-60.
- Baba O, Yamagata K, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Itoh H, Yanagawa T, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome in a Patient with Tongue Cancer: A Report of a Rare Case. *Case Rep Dent* 2013;2013:542130.
- Wysokicki A. Intensive Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome-Case Report. *Psychiatr Danub* 2012;24:219-22.
- Moscovich M, N6vak FT, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, N6vak EM, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:751-5.
- Munhoz RP, Moscovich M, Araujo PD, Teive HA. Movement disorders emergencies: a review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:453-61.
- González-Blanco L, García-Prada H, Santamarina S, Jiménez-Treviño L, Bobes J. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41:314-8.
- Edokpolo O, Fyyaz M. Lithium Toxicity and Neurologic Effects: Probable Neuroleptic Malignant Syndrome Resulting from Lithium Toxicity. *Case Rep Psychiatry*. 2012;2012:271858.
- Janati AB, Alghasab N, Osman. Neuroleptic Malignant Syndrome Caused by a Combination of Carbamazepine and Amitriptyline. *A Case Rep Neurol Med* 2012;2012:183252.
- Tu MC, Hsiao CC. Amisulpirid and neuroleptic malignant syndrome. *Chang Gung Med J* 2011;34:536-40.
- Pereira YD, Srivastava A, Cuncoliencar BS, Naik N. Resolution of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *Indian J Psychiatry* 2010;52:264-6.
- Amore M, Zazzeri N. Neuroleptic malignant syndrome after neuroleptic discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1323-34.
- Andersen ES, Powers PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine use. *J Clin Psychiatry* 1991;52:102-4.
- Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene. *Mol Psychiatry* 2004;9:293-8.
- Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G, Summerhill E. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:580-6.
- Nisijima K, Shioda K. A rare case of neuroleptic malignant syndrome without elevated serum creatine kinase. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:403-7.
- Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc* 1993;85:700-1.