



© Burçin Durmuş,  
© Sefer Özkaya,  
© Ali Avcı,  
© Muhammet Korkusuz

## Koronavirüs Hastalığı-2019 Salgınından Sonra Ateş Yüksekliği Ayırıcı Tanısına Yeni Bir Bakış

### A New Perspective on Fever Diagnosis After the Coronavirus Disease-2019 Outbreak

Geliş Tarihi/Received : 10.09.2020  
Kabul Tarihi/Accepted : 01.10.2020

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayımlanmıştır.

Burçin Durmuş  
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, Karaman, Türkiye

Sefer Özkaya, Ali Avcı  
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Acil Tıp Kliniği, Karaman, Türkiye

Muhammet Korkusuz  
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Karaman, Türkiye

Burçin Durmuş (✉),  
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji  
Kliniği, Karaman, Türkiye

E-posta : bburcindas@gmail.com

Tel. : +90 505 584 50 59

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6004-3676

**ÖZ** Nöroleptik malign sendrom nöroloji pratiğinde az rastlanılan, yüksek doz antipsikotiklerin kullanılması sonucu ortaya çıkan ve fatal seyretme riskinin yüksek olması nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektiren bir tablodur. Hastada ateş, rijidite, konfüzyon, solunum sıkıntısı görülebilecek önemli semptomlardır. Özellikle 2019-2020 yılında ortaya çıkan ve önemli bir belirtisi de düşmeyen ateş yüksekliği olan koronavirüs hastalığı-19 hastalığından sonra ateş yüksekliği ile başvuran, anamnezi uygun olan hastaların ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gereken bir hastalık olduğu konusunda farkındalığın olması önemlidir. Bu amaçlardan yola çıkarak bu olgunun sunumunun yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom, ateş yüksekliği, yoğun bakım

**ABSTRACT** Neuroleptic malignant syndrome is rare in neurology practice. It may occur due to the use of high doses of antipsychotics. It requires intensive care follow-up due to its severe complications and has high mortality. Fever, rigidity, confusion, and respiratory distress are important symptoms of the condition. It is important to note that this disease should be considered in the differential diagnosis of patients with fever, especially after the coronavirus disease-2019 disease that emerged in 2019-2020, and whose fever does not decrease as an important symptom. For these reasons, we think that the presentation of this phenomenon will be useful.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome, fire height, intensive care

## Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroloji pratiğinde az rastlanılan, yüksek doz antipsikotiklerin kullanılması sonucu ortaya çıkan ve fatal seyretme riskinin yüksek olması nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektiren bir tablodur (1-3). Mortalite oranı %10-30 arasındadır, en sık ölüm nedeni kardiyak aritmi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler dekompanzasyondur (4). Hastada ateş, rijidite, bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısı görülebilen önemli semptomlardır. NMS tanısı akla getirilmedikçe bir hekimin ön tanı listesinde olabilecek bir tanı değildir. Hem nöroloji

hekimlerinin hem acil servis hekimlerinin hem de bu hastaları yoğun bakımda takip etme potansiyeli olan özellikle anestezi hekimlerinin hastalık hakkında detaylı bilgi sahibi olması tanı konulmasını kolaylaştıracak ve mortalite oranını azaltacaktır. Özellikle 2019-2020 yılında ortaya çıkan ve önemli bir belirtisi de düşmeyen ateş yüksekliği olan koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) hastalığından sonra ateş yüksekliği ile başvuran, anamnezi uygun olan hastaların ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gereken bir hastalık olması sebebiyle bu hastalık hakkında farkındalığın olması önemlidir. Tüm bu amaçlardan yola çıkarak bu olgunun sunumunun yararlı olacağını düşünmekteyiz.

## Olgu Sunumu

Altmış yedi yaşında kadın hasta, ateş yüksekliği ve birkaç gün içinde yavaş yavaş gelişen bilinç bulanıklığı şikayetiyle 112 tarafından acil servise getirildi. Yapılan ilk muayenesinde kan basıncı: 170/95 mmHg, nabız: 102 atım/dk, ateş: 40 dereceydi. Bilinen psikotik bozukluk nedeniyle yaklaşık iki hafta önce yüksek doz tipik ve atipik antipsikotik kombinasyon tedavisi başlandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilinç kapalı, ağrılı uyarana yanıt yoktu, ense sertliği ve meninks irritasyon kanıtı yoktu, dört ekstremitesinde de rijidite saptandı. Acil serviste solunumunun kötüleşmesi üzerine entübe edilmişti. Ateşi 40 derece olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde beyaz kan hücresi: 21.880/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein: 228, kreatin kinaz (CK): 7.330 U/L, üre: 96 mg/dL, kreatin: 3,63 mg/dL idi. Beyin tomografisi, difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrastlı kraniyal MRG tetkiklerinde anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Haziran 2020 tarihinde belirtilen tablo ile acile başvuran hastaya acil servis uzman hekimleri tarafından olası COVID-19 ön tanısına yönelik toraks bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı ancak anlamlı patoloji saptanmadı. Santral sinir sistemi enfeksiyonuna yönelik yapılan lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısının laboratuvar analizleri normaldi. Anamnez, muayene ve laboratuvar tetkikleri birlikte değerlendirildiğinde ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı, rijidite, taşikardi, hipertansiyon bulguları olan, laboratuvar tetkiklerinde CK artışı ve lökositozu saptanan ve etiyojisi olarak antipsikotik kullanım öyküsü olan hastada Nierenberg tanı kriterlerine göre NMS tanısı düşünüldü (Tablo 1). Hasta anestezi yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hasta yoğun bakım ünitesine yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Kullanmakta olduğu tüm antipsikotik ilaçları kesildi,

antipiretik tedavi, intravenöz hidrasyon tedavisi uygulandı ve hastaya 15 mg/gün bromokriptin başlanıp dozu tedricen 20 mg/gün'e kadar yükseltildi. Düzenli aralıklarla kan gazı ve biyokimya tetkikleri yapıldı. Böbrek yetmezliği açısından takip edilen hastanın üre, kreatinin değerlerinde ciddi yükseklik olması sebebiyle hasta diyalize alındı. Yatışının 4. gününde rijiditesinde gerileme oldu ve bilinci düzelmeye başladı. COVID-19 ön tanısına yönelik yapılan polimeraz zincirleme reaksiyonu (PCR) testi negatif sonuçlandı. CK ve böbrek fonksiyon testi değerlerinde gerileme saptandı. Yatışının 7. gününde bilinci açılan basit motor emirleri yerine getirebilir hale gelen hasta solunumunun da düzelmesi üzerine ekstübe edildi. Hastanın kliniğindeki düzelme sonucunda hastanın bromokriptin dozu azaltıldı. Ekstübasyonunun 4. gününde solunumu yeniden kötüleşen, sekresyonu artan hasta yatışının 16. gününde kardiyak arrest gelişmesi üzerine eksitus oldu.

## Tartışma

NMS, bilinç değişikliği, rijidite ve bradikinezi, otonomik disfonksiyon ve ateş yüksekliği ile karakterize olan bir klinik tablodur. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açma riski olduğu için karşılaşıldığı zaman acil müdahale edilmesi gerekir (5,6). Antipsikotik tedavideki doz değişiklikleri, en önemli etiyojisi faktördür ve antipsikotik kullananların %0,5-1'inde görülebilir (7). NMS gelişimi açısından risk faktörü sayılan durumlar erkek cinsiyet, dehidratasyon, hiponatremi, antipsikotik ilacın parenteral uygulanması ya da depo formüllerinin kullanılması, yüksek dozda nöroleptik alımı ve hızlı doz titrasyonu, lityum ve gerilim inhibitörlerinin beraber kullanımı, mental retardasyon, malnütrisyon ve enfeksiyonlar şeklinde sıralanabilir (8,9). Bizim olgumuzda da yaklaşık iki

**Tablo 1. Nierenberg Nöroleptik malign sendromu tanı kriterleri**

	Zorunlu kriterler	Majör kriterler	Minör kriterler
1	Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı	Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38 °C)	Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz majör kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi)
2	Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı	Musküler kurşun boru rijiditesi	Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi veya solunum yetersizliği)
3	Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi	Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)	Lökositoz (beyaz küre sayısı >12.000)
4		Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)	Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dışı çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)
5		Bilinç durumunda değişiklik	

hafta önce yüksek doz tipik ve atipik antipsikotik kullanım öyküsü mevcuttu.

NMS'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Dopamin reseptör blokajı yapan ilaç kullanımı veya dopamin stimüle edici ilaçların ani kesimi sonrası NMS gelişmesi, hastalığın akut dopamin yetmezliği sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (10).

Klinik bulgular arasında hipertermi, kas sertliği, otonom işlev bozukluğu, bilinç değişiklikleri ana belirtilerdir. NMS'de görülen laboratuvar bulguları yüksek CK düzeyi (>1000 IU/L), karaciğer ve böbrek testlerinde yükseklik, lökositoz, elektrolit imbalansı ve proteinüridir (11). NMS'nin tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Nierenberg NMS tanı kriterleri zorunlu, majör ve minör kriterler olmak üzere üç tanedir. Tanı için dört majör kriter veya üç majör ve üç minör kriter olmalıdır (12). Olgumuzda Nierenberg NMS tanı kriterlerindeki zorunlu kriterlerden antipsikotik ilaç kullanımı, majör kriterlerden hipertermi, rijidite, serum CK yüksekliği, otonomik disregülasyon ve bilinç durumunda değişiklik ile minör kriterlerden solunum sıkıntısı ve lökositoz mevcuttu.

Akut böbrek yetmezliği dikkat edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir. NMS olgularında yakın nefrolojik takip bu nedenlerle büyük önem taşımakta ve nefrolojik bir komplikasyon geliştiğinde tedavisi ivedilikle yapılmalıdır. Olgumuzda klinik seyirde akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve diyaliz uygulanmak durumunda kalmıştır.

NMS ayırıcı tanısında ateş yüksekliğinin nedeni olabilecek tüm enfeksiyöz tablolar, deliryum, malign hipertermi, status epileptikus, ekstrapiramidal yan etkiler, intoksikasyon, tiroid fırtınası, serotonin sendromu akılda tutulmalıdır (2,4,13). Olgumuzda santral sinir sistemi enfeksiyonu ayırıcı tanısına yönelik lomber ponksiyon yapılmış ve beyin omurilik sıvısı analizi olağan saptanmıştır. COVID-19 tanısı açısından hastaya yapılan toraks BT'de COVID-19 lehine olabilecek net bulgu saptanmamış olup alınan PCR testi negatif saptanmıştır. Ayrıca hastanın yapılan tüm kraniyal nörogörüntülemelerinde anlamlı patoloji saptanmamıştır. Kan tetkiklerinde ise tiroid fonksiyon testleri olağandı.

Tedavide tabloya neden olan ajanın kesilmesi en önemli adımdır. NMS tedavisinde en etkin ilaç dantrolendir ve mortaliteyi büyük oranda azaltır. Bromokriptin, amantadin, levodopa, elektrokonvülfiz tedavi kullanılabilir (14). İlaç

tedavisine klinik tabloda düzelme olduğu gözlenene kadar en az iki-üç hafta devam edilmelidir (15). Bromokriptin 7,5-45 mg/gün dozunda kullanılabilir. Biz de olgumuzun tedavisinde sıkı vital takip, hemodinamik stabiliteyi sağlama, dehidratasyonu ve elektrolit imbalansını önleme açısından gerekli destek tedaviyi uyguladık. Rijiteyi gidermek için 15 mg/gün bromokriptin başlayıp tedricen dozu artırdık, ayrıca yanı sıra amantadin başladık. Klinik takipte böbrek yetmezliği gelişmesi sebebiyle diyaliz programına alındı. Bromokriptin tedavisi sırasında psikozun alevlenme riskinin olduğu unutulmamalıdır (16). Biz de hastamızı ekstübe olduğu dönemde olası psikoz alevlenmesi açısından yakın takip ettik ve bu süreçte psikoz alevlenmesi hastamızda yaşanmadı.

Nadir görülen ve öldürücü olabilen NMS'de, erken tanı ve acil tedavi mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Tedavisi oldukça komplike ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Nörologların, acil tıp hekimlerinin ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının özellikle ateş ve bilinç bulanıklığı tablosuyla gelen hastalarda NMS tanısını akılda tutmaları ve anamnezde nöroleptik/antipsikotik ilaç kullanımını ısrarla sorgulamaları hastalığın mortal gidişini önlemede çok önemlidir. NMS'de görülen semptomların ayırıcı tanı listesi son zamanlarda ortaya çıkan salgınlar sonucunda genişlemiş olup, doğru konulan erken tanı ve uygulanan tedavi hastalığın seyrinin daha olumlu olması açısından büyük önem taşımaktadır.

### Etik

**Hasta Onayı:** Hasta yoğun bakım ünitesine yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.D., M.K., Konsept: B.D., Dizayn: A.A., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., Analiz veya Yorumlama: B.D., S.Ö., Literatür Arama: B.D., S.Ö., A.A., M.K., Yazan: B.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Erol A, Putgül G, Sert E, Mete L. Klorzapin kullanımına bağlı nöroleptik malign sendrom ve ardışık katatoni: olgu sunumu [Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome followed by catatonia: a case report]. *Türk Psikiyatri Derg* 2013;24:140-4.
2. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2155-60.
3. 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.
4. Rasmussen KG. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998;155:1639-40.
5. Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome - case report. *Psychiatr Danub* 2012;24:219-22.
6. Moscovich M, Nývák FT, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Nývák EM, et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:751-5.
7. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
8. Tu MC, Hsiao CC. Amisulpride and neuroleptic malignant syndrome. *Chang Gung Med J* 2011;34:536-40.
9. Pereira YD, Srivastava A, Cuncolienar BS, Naik N. Resolution of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *Indian J Psychiatry* 2010;52:264-6.
10. Amore M, Zazzeri N. Neuroleptic malignant syndrome after neuroleptic discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1323-34.
11. 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.
12. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G, et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:580-6.
13. Ording H, Ranklev E, Fletcher R. Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. *Br J Anaesth* 1984;56:1183-90.
14. Guzé BH, Baxter LR Jr. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:163-6.
15. Tsujimoto S, Maeda K, Sugiyama T, Yokochi A, Chikusa H, Maruyama K. Efficacy of prolonged large-dose dantrolene for severe neuroleptic malignant syndrome. *Anesth Analg* 1998;86:1143-4.
16. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc* 1993;85:700-1.