

# Nöroleptik Malign Sendrom Sonrası Kalıcı Parkinsonizm Bulguları Olan Hastanın On Dört Aylık Takibi

## Patient with Permanent Parkinsonism Signs After Neuroleptic Malignant Syndrome: Fourteen-Month Follow-Up: Case Report

Murat GÜLTEKİN,<sup>a</sup>  
Meral MİRZA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2014

*Bu olgu, 10. Ulusal Parkinson ve  
Hareket Bozuklukları Kongresi  
(1-5 Mayıs 2013, Antalya)'nde  
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Murat GÜLTEKİN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, Kayseri,  
TÜRKİYE/TURKEY  
gultekin@erciyes.edu.tr

**ÖZET** Nöroleptik malign sendrom (NMS), nöroleptik ilaçların kullanımı sırasında görülebilen ciddi bir yan etkidir. NMS, bu ilaçları kullanan hastalarda %1 oranında görülür ve yaklaşık olarak %10 mortaliteye sahiptir. Öncesinde günlük aktiviteleri bağımsız durumda olan, uykusuzluk şikâyeti için doktor tavsiyesi olmadan 5 mg olanzapin kullanmaya başlayan ve üçüncü günden sonra yüksek ateş, vücutta katılık ve şuurunda bozulma ile acil servise başvuran 50 yaşındaki kadın hasta, NMS tanısı ile servise yatırıldı. Bu olgu sunumunda; olanzapin kullanırken NMS meydana gelen ve parkinsonizm bulguları tedaviye yanıt vermeyen bir hastayı sunuyoruz. Atipik nöroleptiklerin kullanımı sırasında santral dopamin reseptörlerinin aşırı derecede bloke olması sonucu bazı hastalarda nadiren kalıcı parkinsonizm meydana gelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom; dopamin; parkinson hastalığı, ikincil

**ABSTRACT** Neuroleptic malignant syndrome (NMS), which can be seen during the use of neuroleptic drugs is a serious side effect. NMS 1% seen in patients taking these drugs and has approximately 10% mortality. 50-years-old female patient who has previously independent daily activities began using 5 mg of olanzapine for insomnia complaints without doctor recommendation. She had high fever, body stiffness and deterioration of consciousness after three days. She admitted to the emergency department and hospitalized with a diagnosis of NMS. In this case, we have presented the patient who had permanent parkinsonism signs after NMS occurred. The use of atypical neuroleptics may cause excessive blockage on central dopamine receptors. The permanent parkinsonism signs may occur rarely in some patients.

**Key Words:** Neuroleptic malignant syndrome; dopamine; parkinson disease, secondary

**Türkiye Klinikleri J Neur 2014;9(1):42-6**

**N**öroleptik malign sendrom (NMS), genelde antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında görülebilen ciddi bir yan etkidir. NMS, bu ilaçları kullanan hastalarda %1-1,5 oranında görülür ve yaklaşık olarak %10 mortaliteye sahiptir.<sup>1</sup> Antipsikotikler dışındaki diğer ilaçların kullanımı esnasında sık olmamakla birlikte NMS gözlenmektedir. Antidepresanlar, proklorperazin, metoklopramid, droperidol ve prometazin kullanımıyla ilişkili NMS olguları bildirilmiştir. Ayrıca dopaminerjik ilaçların aniden kesilmesi sırasında da NMS tablosu görülebilmektedir.<sup>2,3</sup>

NMS, nöroleptik tedavisinin herhangi bir anında görülebilmekle birlikte, daha sıklıkla tedavinin başlangıcında, parenteral kullanımda veya özellikle yüksek doz artışından 24-72 saat sonra görülme eğilimindedir.<sup>4</sup>

NMS bulguları arasında otonom sinir sistemi bulguları; taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, ekstrapiramidal sistem bulguları; rijidite, bradikinezi, tremor ve bilinç durumundaki değişiklikler, konfüzyon, koma veya katatoni tablosu görülebilir. Bu bulgulara ilaveten biyokimyasal değişiklikler de eşlik etmektedir. Rijiditeye sekonder aşırı yükselmiş kreatin fosfokinaz (CPK), lökositozis, karaciğer enzimlerinde yükselme ve myoglobinüri ile karakterize bir tablo görülmektedir.<sup>2</sup>

Belirtilerin 1 ile 44 gün arasında, ortalama 10 gün sürdüğü bildirilmektedir. Hastaların çok büyük bir kısmı sekelsiz olarak iyileşmektedir. Ancak bazı olgularda kalıcı parkinsonizm, ataksi ve demans gelişebilir.<sup>5</sup>

Tedavide en önemli basamak; şüpheli ilacın derhal kesilmesidir. Hayatı tehdit eden bir klinik tablo olması nedeniyle, hastanın yoğun bakım şartlarında yakından izlenerek destek tedavisi ile beraber klinik tabloya göre gerekli ilaçların verilmesi gerekmektedir. Bu yazıda, olanzapin kullanımını takiben NMS gelişen ve tedavi sonrası kalıcı parkinsonizm bulguları sekel olarak kalan bir hastanın 14 aylık takibini sunuyoruz.

## OLGU SUNUMU

Elli yaşında kadın hasta, üç doz 5 mg olanzapin tedavisini takiben, üç gün sonrasında meydana gelen yüksek ateş, şuur değişikliği ve kaslarda sertlik şikayetiyle servise yatırıldı. Yapılan muayenede; yaygın rijidite saptandı. Laboratuvar incelemede CPK: 11,000 U/LT ve beyaz küre:14,000 ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselme izlendi. Ateşi 39,5 °C, tansiyon ölçümü 170/70 ve nabız 120/dk olarak bulundu. İlave olarak hastada yoğun terleme izlendi. Mevcut laboratuvar ve muayene bulguları ile hasta NMS olarak kabul edildi ve hastaya gerekli tedaviler başlandı. Bu süreç boyunca genel destek tedavisine ilave olarak dantrolen sodyum ve bromokriptin verildi.

Üçüncü haftanın sonunda hastanın genel durumu ve laboratuvar bulguları düzeldi, ancak bilateral alt ve üst ekstremitelerde belirgin olarak izlenen yaygın rijidite ve maske yüzü mevcuttu. Bu süre içinde hastanın kranial manyetik rezonans ve SPECT incelemesi yapıldı. Sonuçlar normal bulundu.

Sonraki 14 ay boyunca hastaya yaygın rijidite ve bradikinezi için çeşitli doz aralığında ve çeşitli sürelerde bromokriptin, L-Dopa, amantadin, diazepam ve lorazepam verildi (Tablo 1). Kullandığı tedaviler içinde hastamız en belirgin faydayı amantadinden gördü. Yaygın rijiditesinde bir dönem kısmen düzelme izlendi. Ancak bu etki sonraki aylarda tekrar kayboldu. Apomorfine son bir ayda verildi. Test dozlarında en yüksek değerlere kadar çıkıldı, ancak düzelme izlenmedi (Tablo 1). Hastamız 14. ayın sonunda pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Sıklıkla tipik antipsikotikler olmak üzere, farklı ilaçların kullanımı esnasında hipokinetik veya hiperkinetik hareket bozukluğu meydana gelebilmektedir. İlaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hareket bozuklukları; zamansal süreç açısından üç kısımda incelenebilir. Akut distonik reaksiyon; genellikle genç ve duyarlı hastalarda, ilaç alımını takiben birkaç saat içinde görülür. Parkinsonizm veya akatizi tablosu ise antipsikotik kullanımını takiben bir veya üç içinde meydana gelebilir. İatrojenik parkinsonizm oluştuğunda daha çok akinetik rijid belirtiler tabloya hakimken nadiren de olsa buna tremor eklenebilir. Tardiv sendrom ise daha uzun süre antipsikotik kullanımı sonucu ortaya çıkan, bazen irreversible olan istemsiz hareketlerdir.

Antipsikotik kullanımını sonrası NMS'nin meydana gelmesi, genellikle ilk dört hafta içinde beklenmektedir. Bununla birlikte tek doz antipsikotik alımından sonra bile NMS ortaya çıkabilir. Olgularının 2/3'ünde ilaç alımını takiben ilk hafta içinde NMS geliştiği gösterilmiştir.

NMS, erken tanı ve uygun tedaviye bağlı olarak büyük oranda sekel bırakmadan remisyonla so-

**TABLO 1:** Hastanın 14 aylık klinik gözlemi ve tedaviye yanıtı.

	Verilen ilaç	Klinik gözlem
2. ay	Dantrolen sodyum (50-150 mg/gün) Bromokriptin (15mg/gün)	*Destekle yürüeyebilir durumda, yaygın rijidite mevcut
4. ay	Bromokriptin (15 mg/gün) Lorazepam (2-4 mg/gün) Dizepam (10-30 mg/gün)	*Lorazepam: Aşırı sedasyon yaptığı için düşük dozlarda bile tolerans problemi gözlemlendi. Bu yüzden ilaç stoplandı *Dizepam: Sedasyon etkisi daha az izlendi. Ancak 30 mg/gün sonrası etki izlenmediği için stoplandı *Destekle yürüeyebilir durumda, yaygın rijidite mevcut
6. ay	Bromokriptin (20 mg/gün) L-Dopa (125-500 mg/gün)	*Destekle yürüeyebilir durumda, yaygın rijidite mevcut *Yoğun bulantıdan dolayı bromokriptin dozu tekrar 15 mg/güne düşüldü
8. ay	Bromokriptin (15 mg/gün) Amantadin (200-400 mg/gün)	*Desteksiz kısa mesafe yürüeyebilir durumda, rijiditede belirgin düzelme mevcut
10. ay	Bromokriptin (15 mg/gün) Amantadin (400 mg/gün)	*Desteksiz kısa mesafe yürüeyebilir durumda, rijiditede belirgin düzelme mevcut
12. ay	Bromokriptin (15 mg/gün) Amantadin (400 mg/gün)	*Destekle bile yürüyemez durumda, yatalak, yaygın rijidite mevcut
14. ay	Bromokriptin (15 mg/gün) Amantadin (400 mg/gün) Apomorfin	*Hastaya standart apomorfin test dozu uygulaması yapıldı. 10 mg subkütan dozda bile yanıt izlenmedi *Hastamız üç hafta sonra pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi

nuçlanabilen bir klinik tablodur. Patofizyolojisi karmaşıktır ve henüz tam olarak izah edilmemiştir. NMS'de azalmış dopaminerjik D2 reseptör aktivitesi hipotalamus disfonksiyonuna yol açarak hipertermiye neden olur. Buna ilaveten nigrostriatal, hipotalamospinal ve mezolimbik yollardaki dopamin blokajı da rijiditeye neden olmaktadır.<sup>6</sup> NMS idiosenkrotik bir ilaç reaksiyonu olmasına rağmen bu durum sadece hassas bireylerde ortaya çıkmaktadır.<sup>7</sup>

Yedi NMS hastasının incelendiği bir çalışmada, hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS), dopamin sentezinde yer alan monoamin metabolitlerinin (homo valinik asit, 5-hidroksi indol asetik asit, noradrenalin ve gaba amino bütirik asit) ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası, sağlıklı grup ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.<sup>8</sup> NMS'nin aktif fazında santral dopaminerjik hipofonksiyon ve santral - periferik noradrenerjik hiperaktivite tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda bu verilere benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>9,10</sup>

Başka bir çalışmada, NMS'nin akut fazında hastaların serum demir düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Azalmış serum demir seviyesi, dopamin reseptörlerinin modülasyonun bozulması ile ilişkilendirilerek patogeneze muhtemel katkı sağladığı belirtilmiştir. Özellikle bu durumun

rijid akinetik durumu olan ve katatonik postür gelişen NMS'li hastalarda meydana geldiği gözlenmiştir. İlave olarak bu tür hastaların benzo diazepin tedavisine zayıf yanıt verdiği belirtilmiştir.<sup>11</sup>

Hastamızın serum demir seviyesi normal sınırlardaydı. NMS tablosu sadece iki doz olanzapin kullanımını takiben çok kısa süre içinde gelişti ve tedavi süresince hiçbir zaman hareketlerinde bağımsız duruma gelmedi. Bu yönleriyle bizim olgumuzda santral dopaminerjik reseptörlerin normal bireylere göre muhtemelen daha duyarlı olduğu düşünülebilir. Yine benzer şekilde, bizim olgumuzda da benzodiazepin tedavisine yüksek dozlara çıkılmasına rağmen yanıt gözlenmedi.

Yapılan çalışmalarda NMS sonrası morbidite durumu için belirlenen risk faktörleri şu şekilde tespit edilmiştir; hastanın uzun süre depo antipsikotik kullanması, eş zamanlı yapısal beyin hasarının olması, hipertermi döneminin uzun sürmesi ve hastanın ciddi hipoksiye maruz kalması.<sup>7,12</sup> NMS'de hayatı tehdit eden komplikasyonların görülme oranı değişkenlik göstermektedir. Hastalardaki en sık ölüm nedenleri arasında; derin ven trombozuyla birlikte pulmoner embolizm, akut renal yetmezlik, pnömoni ve aritmi yer almaktadır. Ayrıca

dantrolen kullanımına bağlı gelişebilecek olası karaciğer hasarı riski de mortaliteye neden olabilmektedir.<sup>2</sup>

NMS'ye bağlı kalıcı nöropsikiyatrik sekeller uygun tedavilere rağmen nadiren de olsa gelişebilmektedir. Bu konuda literatürde geniş bir bilgi mevcut olmayıp daha çok olgu sunumu şeklinde kısa bilgiler verilmiştir. NMS sonrası sekel olarak; serebellar dejenerasyon, parkinsonizm, persistant myoklonus, demiyelizan polinöropati, amnestik sendrom, demansiyel sendrom, rezidüel katatoni, depresyon ve intihar olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Bunun dışında geçici olarak katatoni ve motor bulguların altı ay kadar sürdüğü az sayıdaki olgular ve demans veya parkinsonizm bulguları bildirilen olgular da literatürde mevcuttur.<sup>13</sup> Bizim hastamızdaki parkinsonizm bulguları, tedavinin bir döneminde geçici olarak kısmen düzelme göstermiş, ancak daha sonra bu bulgular sekel olarak devam etmiştir.

NMS tedavisinde şüpheli ilaç derhal kesildikten sonra uygun hidrasyon ve antipiretik destek tedavisini takiben hastanın durumuna göre tedavi seçenekleri değerlendirilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 36 NMS hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Otuz dört hastanın bromokript-

tine iyi yanıt verdiği ve iki hastanın da öldüğü saptanmıştır. Ayrıca NMS tanısının erken konması ve tedaviye bir an önce başlamanın olası komplikasyonları önlemek için önemli olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Woodbury evrelemesine göre NMS klinik olarak beş evreye ayrılarak tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir. Buna göre tedavi için sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar; lorazepam, dantrolen, bromokriptin ve amantadin olarak gösterilmiştir.<sup>15</sup> Diğer dopaminerjik ajanlar olan levodopa ve apomorfın verilen hastalar da mevcuttur. Bunların dışında hafif olgularda belirtileri düzeltmek için karbamazepin ve klonidin kullanımı da bildirilmiştir.<sup>9,16-18</sup>

Diğer bazı yayınlarda; özellikle akut dönem sonrası dirençli rijiditesi olan olgularda destekleyici tedaviye ilave olarak yapılan elektro konvulziv tedaviye pozitif yanıt veren olgular olduğu gösterilmiştir.<sup>15,19</sup>

Olgumuz; hastaların NMS sonrası morbidite durumlarını vurgulamak, kalıcı parkinsonizm bulgularının gözden geçirilmesi ve olanzapin ile ilişkili NMS bildirilerinin az sayıda olması nedeniyle sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Tural U, Onder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64(1):79-87.
2. Altinyazar V.[Common toxic syndromes in psychiatric practice]. *Current Approaches in Psychiatry* 2010;2(4):532-71.
3. Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the critical care unit. *Crit Care Med* 2002;30(11):2609;author reply 2609-10.
4. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003;169(5):439-42.
5. Labuda A, Cullen N. Brain injury following neuroleptic malignant syndrome: case report and review of the literature. *Brain Inj* 2006;20(7):775-8.
6. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85(1):129-35.
7. Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2010;19(5):429-35.
8. Nisijima K, Ishiguro T. Neuroleptic malignant syndrome: a study of CSF monoamine metabolism. *Biol Psychiatry* 1990;27(3):280-8.
9. Gregorakos L, Thomaidis T, Stratouli S, Sakayanni E. The use of clonidine in the management of autonomic overactivity in neuroleptic malignant syndrome. *Clin Auton Res* 2000;10(4):193-6.
10. Spivak B, Maline DI, Vered Y, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(3):226-30.
11. Hall RCW, Hall RCW, Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: Diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment. *Clinical Geriatrics* 2006;14(5):39-46.
12. Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):271-3.
13. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1(1):41-7.
14. Alkan F, Altınbaş K. [Detection of demographic and clinical risk factors associated with neuroleptic malignant syndrome: evaluation of cases in the Turkish literature]. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012;25 (1):35-42.

15. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(6):1161-4.
16. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology* 1981; 31(2):132-7.
17. Colosimo C, Merello M, Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(3):243-59.
18. Thomas P, Maron M, Rasclé C, Cottencin O, Vaiva G, Goudemand M. Carbamazepine in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;43(4):303-5.
19. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(5):650-9.