

# Hızlı ve Mortal Seyreden Bir Nöroleptik Malign Sendrom Olgusu

## Progressive and Fatal Neuroleptic Malignant Syndrome: Case Report

Dr. Hafize ÖKSÜZ,<sup>a</sup>  
Dr. Nimet ŞENOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Gökhan İSPİR,<sup>a</sup>  
Dr. Zafer DOĞAN,<sup>a</sup>  
Dr. Fatih KARAASLAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD,  
<sup>b</sup>Psikiyatri ABD,  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniver-  
sitesi Tıp Fakültesi,  
KAHRAMANMARAŞ

Geliş Tarihi/Received: 29.11.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2008

Bu makale 41. Ulusal Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Kongresinde poster  
olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Hafize ÖKSÜZ  
Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD,  
KAHRAMANMARAŞ  
drhoksuz@ksu.edu.tr

**ÖZET** Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) nadirdir ve antipsikotik ilaçların fatal seyreden bir komplikasyonudur. NMS'nin santral sinir sisteminde dopaminerjik blokajdan sonuçlandığına inanılmaktadır. Önemli klinik özellikleri otonomik disfonksiyon, kas rijiditesi, bilinç değişiklikleri, yüksek kreatin kinaz değerleri, lökositoz ve hipertermidir. NMS; dopaminerjik sistemi direkt etkilemeyen Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) gibi ilaçlarla tedavi süresince de oluşabilir. Bu olgu sunumunda; venflafaxsaine, fenobarbital, klonazepam, alprazolam tedavisinden sonra kronik depresyon öyküsü olan 68 yaşında erkek hastada gelişen NMS'u sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom; venlafaksin;  
fenobarbital; klonazepam; alprazolam

**ABSTRACT** Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), is a rare and potentially fatal complication of antipsychotic medication. NMS is believed to result from dopaminergic blockade in the central nervous system. Cardinal clinical features are autonomic dysfunction, muscular rigidity, altered mental status, high creatinin kinase, leucocytosis and hyperthermia. NMS may occur during the treatment with the drugs like Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) that has no direct effect on the dopaminergic system. In this case report we present the manifestation of NMS in 68 years old man with Chronic Depression, after medication of venlafaxine, phenobarbital, clonazepam, alprazolam.

**Key Words:** Neuroleptic malignant syndrome; venlafaxine;  
phenobarbital; clonazepam; alprazolam

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2008, 6:52-55**

**N**MS nadir görülen, genel olarak antipsikotiklerle, daha az sıklıkta da antidepressanların yan etkisi olarak ortaya çıkan, dopaminerjik blokaj ile giden ve bazen ölüm ile sonuçlanan bir sendromdur.<sup>1</sup> Klinik olarak; otonomik disfonksiyon, kas rijiditesi, mental durum değişiklikleri ve ateş yüksekliği ile gider. Sendrom, ateş ile birlikte nöroleptik ajanların ortaya çıkardığı extrapiramidal yan etkiler ile karakterizedir.<sup>2</sup> Bunlara ek olarak klinik tablo; artmış kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi, beyaz küre sayısı ve karaciğer enzimleri ile düşük serum demiri veya potasyum seviyeleri ile karakterizedir.<sup>3</sup> Aynı zamanda bazı araştırmacılara göre, tanı kriterleri arasında serum demir ve potasyum seviyelerinde de değişiklik olmaktadır.<sup>4</sup>

NMS; nöroleptiklerle, özellikle yüksek potensli nöroleptikler, atipik nöroleptikler veya trisiklik antidepresanlar ve metpamid gibi düşük etkili D<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda gözlenmektedir.<sup>4</sup> NMS'nin nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen, beyinde dopaminerjik aktivitenin azalmasında, muhtemelen striatum ve hipotalamusda dopamin D<sub>2</sub>-reseptör blokajı tarafından oluştuğu farzedilmektedir.<sup>5</sup> Ancak, NMS patofizyolojisi hakkındaki diğer teoriler de artmaktadır. Bunlar; glutamat veya serotonin reseptörlerinin bozulması, santral hiponatremi, santral sinir sisteminin aşırı reaksiyonu ve ilaveten akut faz reaksiyonunun bir türüdür.<sup>4</sup>

Sunulan olgu ani bilinç kaybı, solunum yetmezliği, epileptik nöbet ile gelmesi ve oldukça mortal, progressif seyretmesi ile özellik arz etmektedir.

## OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşında yalnız yaşayan erkek hasta, evde bilinci kapalı ve nöbet geçiriyor halde bulunması üzerine hastanemiz acil servisine kabul edildi. Geliş fizik muayene bulguları; bilinç kapalı, Glasgow Koma Skoru E<sub>3</sub>M<sub>1</sub>V<sub>1</sub>, pupiller izokorik, ışık refleksi +/+, solunum düzensiz ve vücutta yaygın myoklonik kasılmalar mevcuttu. Ateş 41° C, kan basıncı 110-50 mmHg, kalp tepe atımı 140 atım/dk ve aritmik olarak saptandı. Arteriyel kan gazında; pH: 7.43, pO<sub>2</sub>: 62 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 25 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 17 mmol/L, SpO<sub>2</sub> %87 olarak saptandı. Hasta acil olarak sedatize ve kürarize edilerek entübe edildi. Yoğun bakım ünitesinde solunum destek tedavisine başlandı. Ateş yüksekliği soğuk uygulama ve nonsteroid antiinflatuar tedavisine rağmen düşürülemedi. Hastanın anamnezinde 10 yıldır diabetes mellitus, hipertansiyon ve 20 yıldır çeşitli tedavilere yanıt vermeyen kronik depresyon tanısıyla venlafaxine, fenobarbital, klonazepam, alprazolam tedavisi aldığı olduğu öğrenildi. Kranial beyin tomografisinde (BT)'de patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar değerlerinde Lökosit WBC: 21400/cc, BUN: 24 mg/dl, kreatinin: 2.2 mg/dl, glukoz: 300 mg/dk, kreatinin fosfokinaz (CPK): 1182

U/L, amilaz:159 U/L olarak olarak saptandı, idrarda keton yoktu ve diğer laboratuvar değerleri olağan sınırlardaydı.

Hasta bu klinik ve laboratuvar bulgularla nöroleptik malign sendrom olarak değerlendirildi. 7.5 mg/gün bromokriptin tedavisine başlandı ve dantrolen için üst merkezler ile bağlantı kuruldu. CPK değerleri altı saat ara ile tetkik edildi ve sırasıyla 2566, 4004, 5831, 16423 U/L şeklinde tedrici olarak yükseldi. Arteriyel kan gazı takiplerinde bikarbonat tedavisine yanıt vermeyen derin metabolik asidoz, hızla ilerleyen trombositopeni ve 18. saatte inotrop tedavisine ve volüm desteğine yanıt vermeyen hipotansiyon izlendi. Oligüri ile klinik seyri giderek kötüleşen hastada 26. saatte kardiyak arrest gelişti. Kardiyopulmoner resüsitasyona cevap alınamadı.

## TARTIŞMA

Antipsikotik ve antidepresanların yoğun kullanımı ile birlikte her geçen gün artan sıklıkta NMS klinik tablosu karşımıza çıkmaktadır. NMS'nin santral dopamin reseptör blokajının sonucu olduğuna inanılmaktadır. Birkaç çalışmada; NMS patofizyolojisi santral dopaminerjik durum tarafından açıklanmıştır ve NMS gelişimi ile nöroleptik ilaçlar tarafından dopamin reseptör D<sub>2</sub> blokajı arasında yakın ilişki bulunmuştur.<sup>6</sup>

İlaç hikayesi tanı için yardımcıdır. Ayrıca, fenotiazinler, tiyoksantinler veya bu ilaçların birbirleriyle kombinasyonu veya lityum, trisiklik antidepresanlar ve metoklopramid ile kombinasyonlarının benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> NMS başlangıç tedavisinin kan seviyesine bağlı olmayan bir idiosinkrazik reaksiyondur. Herhangi bir nöroleptik ilacın tek dozunu takiben oluşabildiği gibi, genellikle ilaç başlangıcının ilk 4 haftası içinde de gelişebilir. NMS'nin en karakteristik gelişimi ise doz arttırıldığı durumlarda 24-72 saat sonra gelişir. Olguların 2/3'de ilaç uygulanımından sonraki ilk hafta içerisinde oluşur. Ancak, aylar ve yıllar sonra, uzun süredir nöroleptik kullanan hastalarda da NMS gelişimi rapor edilmiştir.<sup>8</sup>

Yüksek etkili nöroleptiklerin (örn: haloperidol, fluphenazine ve thiothixene) yaygın kullanıldığı dönemlerde NMS sıklığı %0.5-3.2 arasında değişmektedir. Ancak, son yıllarda daha yeni, düşük etkili nöroleptiklerin kullanıma girmesiyle, bu oran %0.02-1.4 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir.<sup>3,9</sup> Mortalitesi %55 gibi yüksek olmasına rağmen, günümüzde erken tanı ve bakım ile ciddi olgularda bile ölüm engellenebilmektedir.<sup>3</sup>

NMS nadir olmasına rağmen birkaç öldürücü nitelikte komplikasyon gelişimine neden olabilir. Bunlar; otonomik değişkenlik, nöbet, anoksik beyin hasarı, akut renal yetmezlik, kas rijiditesinin uzamasına sekonder pulmoner embolizm, disfajiye sekonder aspirasyon pnömonisi, kardiyak aritmiler, sepsis ve solunum yetmezliğidir. Trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) komplikasyonu gelişen vakalar da bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Tipik olarak, NMS birkaç gün veya saatler içerisinde gelişme eğilimindedir. Vücut ısısının hızla 40°C'yi aştığı vakalarda, ani ölüm oluşabilir. Vücut ısısının aşırı yükselmesi olduğu durumlarda nöbetler, aritmiler, dissemine intravasküler koagülasyon ve kardiyopulmoner yetmezlik gelişimine neden olabilir.<sup>10</sup> Bizim vakamızda da vücut ısısının 41°C'yi aşması; olgumuzun prognozunun ağır olduğunun en önemli göstergesinden biri olduğu kanısındaız.

Ciddi ve orta formlarda gelişen NMS olgularının çoğu, olayı tetikleyen ilacın kesilmesini takiben kendiliğinden düzelebilir. Komplike vakalarda, rabdomiyozis ve metabolik asidozis, myoglobüri, renal ve solunum yetmezliği, şok, nöbet ve koma gözlenebilir. Mortalite oranı yaklaşık olarak % 20 oranındadır.<sup>7,10</sup> Bizim olgumuz acil servise getirildiğinde; şuur kapalı, solunum düzensizliği ve yaygın myoklonik kasılmalar başlangıçta mevcut idi. Olgumuzda ilerleyen saatlerde, tedaviye dirençli derin metabolik asidoz, trombositopeni ve şok gelişmesi olgunun mortal seyretmesine neden olmuştur. Bu olgularda tetileyici ilaç kesil-

dikten sonra destekleyici tedavi esastır. Bromokriptin, dopamin agonisti etkinliği ile tedavide önerilen bir ajandır. Bunun yanında kas sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımını inhibe ederek kas rijiditesi ve hipertermiyi engellemek amaçlı dantrolen kullanımı da önerilmektedir.<sup>8</sup> Sunulan olgumuzda destek ve bromokriptin tedavisi derhal başlanmıştır. Dantrolen için ise üst merkezlerle bağlantı kurulmuştur. Ancak vaka dantrolen başlanmadan mortal sonuçlanmıştır.

Pek çok klinik, bu sendrom ile benzerlik gösterdiği için tanı koymak güç olmaktadır. NMS benzeri teşhisler oldukça fazladır. Bunlar; ensefalit, katatoni, ısı çapması, toksik ensefalopati, hipertroidizm, alerjik reaksiyonlar, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi metabolik problemler sayılabilir.<sup>6</sup>

Laboratuvar bulguları tanının konulmasında yardımcı olamayabilir. Serum kreatinin değeri genellikle yükselir. Olguların %79'da lökositoz görülmektedir. Hepatik enzim yüksekliği ve elektrolit denge bozukluğu rapor edilmiştir.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda; lökositoz (21400/cc) mevcuttu ve başlangıçtaki kreatinin fosfokinazın (CPK) değeri 1182 U/L idi. CPK değerleri tedrici olarak yükseldi (sırasıyla 2566, 4004, 5831, 16423 U/L). Arteriyel kan gazı takiplerinde bikarbonat tedavisine yanıt vermeyen derin metabolik asidoz, hızla ilerleyen trombositopeni ve 18. saatte inotrop tedavisine ve volüm desteğine yanıt vermeyen hipotansiyon izlendi. Böbrek yetmezliği ve oligüri ile klinik seyri giderek kötüleşen hastada 26. saatte kardiyak arrest gelişti.

Bu sendromda, teşhisteki herhangi bir gecikme kötü, hatta ölüm ile sonuçlanabileceği için erken teşhis önemlidir.<sup>9</sup> Bu vaka yalnız yaşaması ve klinik tablonun ileri bir aşamasında hastaneye başvurması nedeniyle tedaviye direnç göstermiş ve mortal seyretmiştir.

Sonuç olarak, bilinci kapalı ve şüpheli ilaç öyküsü ile birlikte, ateş ve CPK yüksekliği olan hastalarda, ayırıcı tanıda NMS mutlaka düşünülmeli ve hızla tedavi başlanmalıdır. Geç kalınan olgularda mortalitenin yüksek olduğu bilinmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Orhan FÖ, Zencirci B, Öksüz H, Bayır A, Karaaslan MF. Nöroleptik Malign Sendrom: Tedaviye sertralin eklenmesi sonrası ortaya çıkan bir olgunun sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:30-3.
2. Sussman N. Biological Threatments. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. USA: Williams and Wilkins; 2000. p.2509.
3. Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic and therapeutic dilemmas. Behav Neurol 2005;16:9-13.
4. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. Critical Care 2007; 1:1-6.
5. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000;30:325-31.
6. Çekmen N, Akçabay M, Tuncer B. Cardiac Arrest Due to neuroleptic Malignant Syndrome A Case with Acute antipsychotic drug overdose: case report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:685-8.
7. Nicholson D, Chiu W. Neuroleptic malignant syndrome. Geriatrics 2004;59:36:38-40.
8. Hall RCW, Hall RCW, Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly. Diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment. Clinical Geriatrics 2006;14:39-46.
9. Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68 year-old man with depressive disorder. Chest 2003;124:1598-601.
10. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv 1998; 49:1163-72.