

Adolesan Olguda Bilinç Değişikliğinin Nadir Bir Nedeni: Nöroleptik Malign Sendrom

A Rare Cause of Altered Consciousness in an Adolescent Case: Neuroleptic Malignant Syndrome

Kayı ELİAÇIK,^a
Hatice OKUR,^a
Faruk TUNÇ,^a
Ali KANIK,^a
Enis SARGIN,^b
Nurullah BOLAT,^b
Dilek ÇAVUŞOĞLU,^c
Mehmet HELVACI,^a
Nihal OLGAÇ DÜNDAR^c

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
^bÇocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^cÇocuk Nöroloji BD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 05.05.2015

Bu çalışma, 5. Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi
(28-29 Kasım 2014, İzmir)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Kayı ELİAÇIK
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
kayieliacik@gmail.com

doi: 10.5336/pediatr.2014-43047

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Nöroleptik malign sendrom, antipsikotik ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan, hayatı tehdit edici, nadir görülen idiyosenkratik bir reaksiyondur. Genellikle nöroleptik ilaç tedavisinin ilk iki haftası içinde başlar. Bu olgu sunumunda, daha önce ilk mani atağı ile dış merkeze başvuran, parenteral haloperidol uygulaması sonrası depo züklopentiksol asetat verilen, ardından çoklu oral antipsikotik tedavisini iki doz kullanan, ardından hastanemize rijidite, terleme ve bilinç bulanıklığı ile getirilen, tetkiklerinde organik patolojiler dışlanarak, izlemde nöroleptik malign sendrom tanısı alan on yedi yaşında bir kız olgu sunulmuştur. Bu olgu zemininde nöroleptik malign sendrom tanısı ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konfüzyon; antipsikotik ajanlar; nöroleptik malign sendrom

ABSTRACT Neuroleptic malignant syndrome is a rare, life-threatening idiosyncratic reaction associated with the use of antipsychotic drugs. It usually starts within the first two weeks of neuroleptic treatment. In this paper a seventeen-year-old girl presented who was previously admitted to another center with a first episode of mania. Parenteral haloperidol and depot zuclopenthixol acetate were given here. Following this therapy two doses of multidrug oral antipsychotic have been used, afterwards she has admitted to our hospital with rigidity, sweating and confusion. During the evaluation organic pathology was excluded and a diagnosis of neuroleptic malignant syndrome was made. With this case diagnosis and treatment were discussed.

Key Words: Confusion; antipsychotic agents; neuroleptic malignant syndrome

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(2):76-9

Nöroleptik malign sendrom (NMS), genellikle nöroleptik ilaç tedavisi sırasında gelişen, yüksek mortalite ile seyreden nadir ilaç yan etkisidir. Nöroleptik ilaç kullanan hastaların %0,02-3'ünde gelişir ve mortalitesi %10-20 arasındadır.¹⁻³ NMS tanısında, pediatrik dizinde yaygın olarak Levenson ve Nierenberg kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). Levenson kriterlerinde tanı için en az iki majör ve dört minör kriterin varlığı gerekirken, Nierenberg tarafından geliştirilen yöntemde kriterler zorunlu, majör ve minör olarak üçe ayrılmıştır. Tanı için 4 dört majör kriter veya üç majör, üç minör kriter yeterlidir. Dehidratasyon, antipsikotik ilacın doz kontrolünün iyi yapılmamış olması ve antipsikotiklerin parenteral kullanımı literatürde belirtilen olası risk faktörleridir.^{4,5} Bu olgu sunumunda, bilinç değişikliği ile acil servise getirilen, izlemde NMS tanısı alan

TABLO 1: Sık kullanılan nöroleptik malign sendrom tanı kriterleri.^{3,9}

Levenson tanı kriterleri	Nierenberg tanı kriterleri
Majör kriterler	Zorunlu kriterler
Ateş	1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı
Rijidite	2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı
Kreatin fosfokinaz yüksekliği	3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi
Minör kriterler	Majör kriterler
Taşikardi	1. Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38°C)
Taşipne	2. Musküler kurşun boru rijiditesi
Terleme	3. Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden üç kat fazla)
Kan basıncı değişiklikleri	4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)
Lökositoz	5. Bilinç durumunda değişiklik
Bilinç değişiklikleri	Minör kriterler
	1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz majör kriterler arasında yer almayan özelliklerden biri),
	2. Solunum sıkıntısı (takipne dispne, hipoksemi veya solunum yetmezliği)
	3. Lökositoz (beyaz küre sayısı >12.000)
	4. Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)

17 yaşındaki olgu, ayırıcı tanı ve tedavi ile birlikte tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşındaki kız olgu, bilinç bulanıklığı şikâyeti ile acil servise getirildi. Öyküsünde başvurudan dört gün önce kötülük görme sanrıları, yemek yememe ve uykusuzluk şikâyetlerinin başladığı, önce dış merkez başvurusunda çoklu parenteral antipsikotik uygulaması yapıldığı, ardından ayaktan yine çoklu oral antipsikotik tedavi verildiği öğrenildi (Tablo 2). Oral tedavinin ilk 24 saati içinde bilinç bulanıklığı, sürekli uyku hâli, kusma, ateş (ölçülmemiş) ve terleme şikâyetleri başlayan olgu hastanemiz acil servisine getirildi.

Olgu, servise kabulünde yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç bulanık, uykuya meyilli, ağırlı uyaran verildiğinde gözlerini açmakta ve ağırlı uyarımı lokalize edebilmekte idi. Glasgow Koma Skalası 12 olarak değerlendirildi. Cilt nemli ve bol miktarda terleme mevcuttu. Ense sertliği vardı. Yaşamsal bulgularında kan basıncı: 138/78 mmHg, kardiyak atım: 90/dk, solunum sayısı: 24/dk, vücut sıcaklığı: 36,2°C idi. Laboratuvar ince-

TABLO 2: Başvuru öncesi kullanılan antipsikotik tedaviler.

Acil servis başvurusu	Ertesi gün başlanan oral tedavi
Haloperidol 5 mg, biperiden 5 mg,	Risperidon 2 mg oral
Klorpromazin 25 mg karışımı kas içi	Ketiapin 50 mg oral
Zukloptentiksol asetat 100 mg kas içi	Sertralin 50 mg oral

lemesinde; tam kan sayımında beyaz küre: 12.300/mm³, hemogloblin: 13,3 g/dL, trombosit: 277.000 mm³, üre: 44 mg/dL, kreatinin: 0,9 mg/dL, kreatin kinaz (CK): 72 U/L (0-145), C-reaktif protein (CRP): 0,2 mg/L, prokalsitonin: 0,03 ng/mL idi. Elektrolitler, kan gazı, elektrokardiyografi, tiroid fonksiyon testleri, toksikolojik analiz (kokain, amfetamin, opioid, esrar, benzodiazepin), viral seroloji normal bulundu. Başvurusundaki beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Ensefalit ayırıcı tanısı için yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) direkt bakısında hücre görülmedi, biyokimyası normaldi ve kültüründe üreme olmadı. Aynı zamanda limbik ensefalit açısından BOS'ta bakılan N-metil-D-aspartik asit antikörleri negatif idi. Elektroensefalografisinde difüz yavaş-

TABLO 3: İzlemede lökosit sayısı ve biyokimyasal değerler.

	Lökosit sayısı/mm ³	CK (U/L)	Üre (mg/dL)	Ürik asit (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)
Geliş	12 300	72	44	-	0,9	-	-	-
24. saat	-	761	40	5,4	0,8	15	6	172
72. saat	13 000	2425	58	6,7	3,6	39	16	281
4. gün	15 100	1758	52	6,3	2,0	38	21	372
5. gün	-	537	24	-	1,2	22	18	361
6. gün	10 400	373	19	3,8	0,9	22	17	309
10. gün	-	239	31	3,7	0,7	22	16	295

CK: Kreatin kinaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrogenaz.

lama paterni mevcuttu. Olgunun izleminde sözel ve ağrılı uyaranlara yanıt vermediği, uyku hâlinin devam ettiği görüldü. Bu sırada kooperasyonu tam değildi ve sorulara anlaşılabilir yanıtlar veriyordu. Servis izleminin 24. saatinde tekrar edilen biyokimyasal tetkiklerinde CK: 761 U/L, diğer biyokimyasal testler normal sınırlarda saptandı. Mevcut psikiyatrik tanısı ve antipsikotik ilaç kullanımı nedeni ile ergen psikiyatri görüşü istenen olgu, psikotik özellikli manik epizod zemininde uygulanmış olan antipsikotik tedavi ile ilişkili şiddetli ekstrapiramidal sistem yan etkisi ve/veya NMS ön tanıları ile izleme alındı. Olgunun ekstrapiramidal sistem muayenesinde; ekstremitelerde kurşun boru bulgusu düzeyinde rijidite varlığı, dil ve boynun distonik olduğu, yüzde mimiklerin belirgin azaldığı görüldü, ayrıca yutma güçlüğü ve siyalore bulguları mevcuttu. Bu bulgularla NMS ön tanısı düşünülerek, yaşamsal bulguların yakın izlemi, hidrasyonun sağlanması ve biyokimyasal parametrelerin tekrarı önerildi. Olguya bir doz kas içi santral etkili antikolinergik ilaç (biperiden) uygulandı. Servis izleminin 72. saatinde ise CK: 2425 U/L, aspartat aminotransferaz: 59 U/L, alamin aminotransferaz: 18 U/L, üre: 51 mg/dL, kreatinin 3 mg/dL saptandı. Tam idrar tetkikinde +3 protein, +3 eritrosit vardı. İdrar mikroskopisinde bol eritrosit saptandı. Bu yeni bulgular ile olgunun tablosunun NMS tanısı için kullanılan Levenson ve Nierenberg tanı kriterlerinin her ikisini de karşıladığı saptandı (Tablo 1). Bromokriptin tedavisi planlandı, ancak izleminde tremor ve rijiditede azalma, baş, boyun ve dil kaslarında gevşeme ve bilişsel işlevlerde hızlı düzelme gözlenmesi nedeni ile ertelendi. Miyoglobüriye bağlı akut böbrek yetmezliği ile uyumlu laboratuvar

değerlerinin düzeldiği görüldü (Tablo 3). NMS tablosunun gerilemesinin ardından uykusuzluk, emosyonel labilite, perseküsyon hezeyanları ve çağrışım bozukluğunun klinik tabloda öne çıkması nedeni ile olguya karbamazepin ve ketiapin tedavisi başlandı ve izlem amacıyla yataklı bir psikiyatri servisine gönderildi.

TARTIŞMA

NMS, genellikle genç erişkinlerde görülen antipsikotik tedavinin seyrinde görülen, nadir ancak ölümcül olabilen bir sendromdur.^{6,7} Bu sendrom yüksek mortalite ile seyreden nadir bir durum olması, santral sinir sistemi tutulumu ile giden diğer tıbbi durumlar ile karışabilmesi ve tanı kriterlerinin izlem sırasında da tamamlanabileceği vurgusunu yapmak amacıyla sunulmuştur. NMS tanısında uluslararası kabul gören Levenson kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır.³ Bizim olgumuzda majör kriterlerden, başvurudan önce görülen ateş yüksekliği, sonradan gelişen rijidite ve CK yüksekliği; minör kriterlerden ise kan basıncında anormallik, bilinç değişikliği, aşırı terleme ve lökositozun varlığı söz konusu idi. Olgumuzda sadece başvurudan önce ölçülmeyen bir ateş yüksekliği söz konusu olup, sebat eden ateş yüksekliği görülmemiştir. Literatürde de ateş yüksekliğinin görülmediği NMS olguları bildirilmiştir.^{7,8} Bu nedenle ateşin NMS tanısında mutlak bulgulardan biri olmadığı akıldan bulundurulmalıdır. Ayrıca, ilk başvuruda bulguların tamamının olmaması nedeni ile bilinç bulanıklığı yapan toksik madde alımı ve santral sinir sistemi enfeksiyonu araştırılmış, bir neden bulunamayan olgunun izleminde ise

kan basıncı anormalliği ve CK yüksekliği saptanarak tanıya gidilmiştir.

NMS tanısı için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan bir diğeri ise Nierenberg ve ark. tarafından oluşturulan kriterlerdir (Tablo 1). Bu olgu sunumundaki, olgu değerlendirildiğinde yine kriterleri karşılamakta idi.⁹

Rabdomiyolizis, serum CK düzeyini yükseltmekte, hiperkalemi, miyoglobüri ve akut böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Akut böbrek yetmezliği NMS olgularının %6-20'sinde görülmektedir. Böbrek yetmezliği sebat eden olgular hemodiyaliz gerektirir.¹⁰ Bu olgunun izleminin 72. saatinde gelişen akut böbrek yetmezliği ise destek tedavi ile gerilemiştir.

Literatürde potent nöroleptiklerin yüklenme dozunda parenteral verilmesinin ani hipodopaminerjik durum oluşturarak NMS'ye yol açması etiyojide suçlanmaktadır.² Genellikle parenteral haloperidol uygulanması tek başına NMS gelişimi için yeterli görülürken, sunulan olguda ayrıca, parenteral haloperidol ve depo dozda zuklopentiksol asetat, ardından da ikişer doz oral risperidon ve sertralin kullanımı söz konusu idi. Olguda çoklu parenteral antipsikotik kullanımının yanı sıra literatürde NMS için sorumlu tutulan ajanlardan risperidon ve sertralin de tedavide kullanılmıştır. Bu nedenle olaya sebep olan psikofarmakolojik ajanın belirlenmesi mümkün olamamıştır.

NMS tanısı konulan hastalarda kullanılan nöroleptiklerin kesilmesi, yaşamsal bulguların yakın iz-

lemi, hidrasyon ve beslenmesinin sağlanması tedavinin ana unsurlarıdır. NMS'nin nadir görülmesi ve hayatı tehdit edici olmasından dolayı, tedavide uygulanan ilaçlar ile ilgili hiçbir kontrollü çalışma yapılamamıştır. Bununla birlikte, literatürde NMS'de dantrolen ve bromokriptin kullanımı semptomların tedavisi için bildirilmektedir.^{11,12} Bu çalışmadaki olguda kullanılan antipsikotik tedavi ön tanıda NMS düşünülmesinin ardından ivedilikle kesilmiş, olgunun ateş ve diğeri yaşamsal bulguları yakından izlenmiş, olgunun hidrasyonu ve beslenmesi sağlanmıştır. Olgumuzda yaşamsal bulgulardan geçici tansiyon yüksekliği olup, kardiyak nabız, solunum sayısı normal sınırlarda seyretti. Kas yıkımı ve buna bağlı miyoglobüri'nin neden olduğu böbrek yetmezliği destekleyici tedavi ile geriledi. Destekleyici tedavi ile NMS bulgularının çözülmeye başlaması nedeni ile tedaviye bromokriptin eklenmedi. NMS bulgularının tam olarak iyileşmesinin ardından olgunun psikoz belirtilerinin devam etmesi nedeni ile literatürde saptayabildiğimiz kadarıyla en az ilişkilendirilen antipsikotiklerden ketiapin ve bunun yanında duygudurum düzenleyici olarak karbamazepin başlandı.

Sonuç olarak, NMS adolesan yaşta da görülebilen nadir, ancak hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Acil servise ateş, bilinç bulanıklığı ile başvuran olgularda santral sinir sistemini etkileyen ensefalit, intoksikasyon araştırılırken, antipsikotik ilaç kullanımı da sorgulanmalı ve bunların bir yan etkisi olan NMS akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77(1):185-202.
- Shalev A, Munitz H. [The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction]. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(4):337-47.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985;142(10):1137-45.
- Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(10):914-8.
- Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1991;338(8760):149-51.
- Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(3):151-8.
- 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(5):482-4.
- Tekelioğlu ÜY, Yıldız İ, Bayır H, Demirhan A, Akkaya A, Duran A, et al. [Neuroleptic malignant syndrome: a case report]. *Turk J Anaesth Reanim* 2012;40(6):329-31.
- 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(5 Pt 1):580-6.
- Sa YK, Yang H, Jung HK, Son JW, Lee SS, Kim SR, et al. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis and neuroleptic malignant syndrome with rhabdomyolysis: a case report. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28(1):70-5.
- Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* 1984;3(3):302-7.
- Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1927-31.