

# Uzun Süreli Kombine Antipsikotik Tedavi Sırasında Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu Sunumu

Nesrin Buket Tomruk<sup>1</sup>,  
Burç Çağrı Poyraz<sup>2</sup>, Ayça Kılıç<sup>2</sup>,  
Çağatay Karşıdağ<sup>2</sup>, Nihat Alpay<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik Şef Yrd., <sup>2</sup>Uzm. Dr., <sup>3</sup>Klinik Şefi,  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

Uzun süreli kombine antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) genellikle antipsikotik kullanımı ile görülen, nadir karşılaşılan, ancak yaşamı tehdit edebilen idiosinkratik istenmeyen bir etkidir. Yüksek ateş, otonomik dengesizlik, ekstrapiramidal bulgular ve bilinç değişiklikleri ile karakterizedir. Laboratuvar tetkiklerinde yüksek kreatin kinaz düzeyi, karaciğer ve böbrek işlevlerinde bozulma, lökositoz ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Çeşitli demografik, hasta ve tedaviye ait özellikler ve çevresel faktörler NMS riskini artırır. Bu olgu bildiriminde, mental retardasyon, parenteral, yüksek doz ve uzun süreli tipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı gibi bir kaç risk etkeni olan hasta da NMS'un klinik özellikleri ve başatme tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom, antipsikotikler, mental retardasyon

## ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome during long-term antipsychotic combination treatment: a case report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life-threatening idiosyncratic adverse reaction, usually seen with antipsychotic treatment. It is characterized by fever, autonomic instability, extrapyramidal syndrome and altered mental state. Raised serum creatine kinase level, impaired liver and kidney function tests, leucocytosis and electrolyte disturbance may be the accompanying laboratory features. Various demographic, patient-medication and environmental factors increase the risk of NMS. In this case report, the clinical characteristics and management of NMS in a patient who has several risk factors such as mental retardation, use of parenteral, high dose typical antipsychotic combination for long duration is discussed.

**Key words:** Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, mental retardation

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Nesrin Buket Tomruk, Bakırköy Ruh Sağlığı  
ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi I. Psikiyatri Kliniği (HI Blok)  
34147 Bakırköy, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1301

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
tomruknb@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
22 Mayıs 2010 / May 22, 2010

## GİRİŞ

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) antipsikotik kullanımını ile ilişkili, ender görülen; ancak öngörülemeyen ve potansiyel olarak ölümcül olabilen bir tablodur. Tipik semptom ve işaretleri; yüksek ateş, dişli çark ve kurşun boru şeklinde kas rijiditesi, bilinç değişiklikleri (konfüzyon, ajitasyon, agresyon ya da katatoni), otonom sinir sistemine ait bozukluklar (hipertansiyon, taşikardi, taşipne, terleme, idrar inkontinansı) ve çeşitli kan değerlerinde bozulma (serum elektrolitlerinde azalma, kreatinin fosfokinazda [CPK] yükselme, lökositoz) olarak görülmektedir. Kas rijiditesi, sıklıkla kas nekrozu, miyoglobüni ve yüksek serum CPK düzeyi ile ilişkilidir (1,2).

Genellikle yüksek potensli antipsikotiklere başlanması ya da dozlarının hızla artırılması ile ilişkili görülen

ve dopamin blokajına bağlı olduğu düşünülen NMS'nin, tüm atipik antipsikotiklerle, hatta antidepresanlar dahil diğer ilaçlarla da geliştiği bildirilmiştir. Görülme sıklığı %0.07 ila %2.2 arasındadır. NMS'de mortalite, semptom şiddeti ve tedavi yaklaşımının zamanlamasına bağlı olarak %10-70 gibi geniş bir aralıkta olabilmektedir (3).

Tedavi yaklaşımı, neden olan ajan(lar)ın hemen kesilmesi, destekleyici tedavi (bakım, soğutma, rehidratasyon) ile vücut sıvı-elektrolit düzeylerinin düzeltilmesi, antikoagülasyon ile benzodiazepin, klonazepam, bromokriptin ve diğer dopamin agonistleri ve dantrolen tedavisinden oluşur (4,5).

Bu olgu sunumunda, uzun süredir oral ve depo formda yüksek doz kombine tipik antipsikotik tedavi almakta iken, semptomlarındaki artış nedeniyle tedavisine intramüsküler (IM) bir diğer tipik antipsikotik

**Tablo 1: Antipsikotik tedavinin kesilmesi ve sıvı replasmanı sürecinde laboratuvar bulguları**

	1. gün	2. gün	3. gün	6. gün	11. gün	16. gün	17. gün	22. gün
Lökosit (4,1-11,2x10 <sup>3</sup> /µL)	13,0	8,2	9,3	-	-	7,9	6,5	6,3
ÜRE (10-45 mg/dL)	68	90	146	131	74	25	35	26
KREATİNİN (0,3-1,3 mg/dL)	2,9	3,9	6,5	6,9	2,9	1,4	1,4	1,2
AST (5-45 IU/L)	931	978	809	154	52	40	40	26
ALT (5-40 IU/L)	220	286	380	17	4	6	9	10
CPK (20-200 IU/L)	36.697	44.118	25.121	3.814	572	397	347	178
Na (135-145 mmol/L)	137	138	137	136	148	144	140	139
K (3,5-5,1 mmol/L)	3,9	3,9	5,3	3,5	4,2	3,8	3,6	3,8

eklenmesi sonrasında NMS gelişen ve ağır karaciğer (KC) ve böbrek yetmezliği oluşmasına rağmen yoğun destekleyici ve benzodiazepin ve bromokriptin tedavisi ile düzelen bir mental retardasyon zemininde psikoz olgusu literatür ışığında tartışılmaktadır.

## OLGU

54 yaşında bekar, kadın hasta. 15 yıldır hastanemiz kronik servisinde, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre "orta derecede zeka geriliği ve başka türlü adlandırılmayan (BTA) psikotik bozukluk" tanısı ile yatan hasta psikiyatrik bakım ve tedavi altındaydı. Uzun süredir haloperidol 30 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, klorpromazin 300-400 mg/gün ve flufenazin dekanat 25 mg depo IM, ayda bir şekilde psikiyatrik tedavisi sürdürülen olguda psikotik bulgulara (perseküsyon ve referans hezeyanları, varsanlı davranış) alevlenme sonucu eksitasyon tablosu gelişmesi üzerine tedavisine züklopentiksol amp 50 mg ve klonazepam 1mg/gün eklenmiştir. Eksitasyonu izleyen üçüncü günde, rutin tedavisindeki flufenazin dekanat 25 mg depo IM olarak uygulanmıştır. Eksitasyon başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra hasta yemek yemeyi kesmiş, klinik tablo üç gün içinde daha da ağırlaşarak bu bulgulara bilinç bulanıklığı, uykuya meyil, ataksi, alt ve üst ekstremitelerde rijidite eklenmiş ve 10. günde lökositoz (BKH: 13,0x10<sup>3</sup>/µL), hipotansiyon (80/50 mmHg), ateş (37,5 °C), CPK yüksekliği (36.697 IU/L) ve karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır.

Aynı gün yapılan nöroloji konsültasyonu ile "NMS" öntanısıyla yoğun bakıma interne edilen hastaya, antipsikotik tedavi kesilerek intravenöz (IV) sıvı replasmanı başlanmıştır. Ertesi gün rijiditenin azalması nedeni ile nöroloji kliniğince NMS tanısından uzaklaşmış, ancak naklen dahiliye servisine alınan hasta NMS tanısı ile izlenmeye devam edilmiştir. Sıvı replasmanının ikinci gününde CPK yüksekliği (44.118 İÜ/L), 37,5 °C ateş, rijidite ve KC enzimlerinde yükselmenin devam ettiği belirlenmiş ve tedaviye bromokriptin 5 mg/gün eklenmiştir. Antipsikotik tedavinin kesilmesi ve sıvı replasmanı sürecinde laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Bromokriptin eklenmesinden sonraki günde CPK düzeyinin yarı yarıya azaldığı, rijiditenin kaybolduğu ve vücut ısısının normale döndüğü saptanmıştır. Aynı güne ait diğer laboratuvar tetkiklerinde, hastanın KC enzimleri, üre ve kreatinin düzeylerindeki yükselmenin devam etmesi ve idrar çıkışında azalma olması sonrası akut böbrek yetmezliği tanısı konmuştur. Sıvı replasmanı ve bromokriptin tedavisi iki hafta daha -toplam üç hafta- sürdürülmüş, tedavi sonrası laboratuvar tetkikleri

tümüyle normale dönmüştür.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde mental retarde popülasyonda NMS'nin daha az fark edildiği vurgulanmaktadır (6). NMS'de ağır KC yetmezliği de literatürde çok az bildirilmiştir. Bunlardan birinde, uzun süreli antipsikotik kullanımı olan şizofren bir olguda önce ileus, ardından yüksek ateş, rijidite, konfüzyon, taşikardi ve hipotansiyon gelişimi ile NMS tanısı konularak bromokriptin ile gerileme bildirilmiş, antipsikotik kullanımı ile beş yıl sonra tekrar benzer semptomlar ve ağır KC yetmezliği gelişmiş, yine bromokriptin ile başarıyla tedavi edilmiştir (7). Bizim olgumuzda da, ağır KC ve böbrek yetmezliği gelişmesine rağmen, tablo tedavi ile tümüyle gerilemiştir.

NMS öyküsü, dehidratasyon, aşırı hareketlilik, ajitasyon, polifarmasi, antipsikotik dozu, türü ile kullanımının hızı ve yolu (parenteral kullanım) NMS'de risk etkenleri olarak belirlenmiştir (1,2). NMS'de beyin tomografisinde patolojiler %43 oranında saptanmış ve organik nedenlerin NMS olasılığını artırabileceği ileri sürülmüştür. Zeminde merkezi sinir sistem hasarı olmasının NMS'nin tedavisi ardından gelişebilecek kalıcı nöropsikiyatrik sekeller ile ilişkisine de dikkat çekilmektedir (1).

Antipsikotik dozunun değiştirilmesi veya ilaç başlanmasının ardından ilk iki haftalık dönemde NMS gelişme riskinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. Özellikle uzun etkili antipsikotiklerin diğer antipsiko-

tiklerle kombinasyonunun riski artırabileceği vurgulanmaktadır. Olgumuzda da, başlangıçta aşırı hareketlilik ve eksitasyonun ardından antipsikotik tedavide değişikliğe gidilmiş, zaten uzun süredir yüksek doz kombine yüksek potensli antipsikotikler kullanmakta olan hastanın tedavisine, depo tedavisinden kısa süre önce parenteral bir diğer antipsikotik de eklenmiştir. NMS gelişiminde eklenen zuklupentiksölün etkili olduğu düşünülebilir. Literatürde, olgumuza benzer biçimde erken başlangıçlı genç bir şizofren hastada gelişen agresyon nedeni ile uzun süredir kullanılan tiyoridazin ve haloperidol tedavisine flufenazin dekanat IM eklenmesinden 48 saat sonra NMS geliştiği bildirilmiştir (8). Bir diğer olguda ise, deliryum tremens nedeni ile 24 saat içinde 200 mg IV diazepam ek 30 mg haloperidol IV uygulanması sonrası NMS gelişmiş, klonazepam ve bromokriptin ile tedavi edildiği bildirilmiştir (3). Kasantikul ve Kanchanatawan tarafından bildirilen diğer 4 olguda, bizim olgumuza benzer biçimde uzun süreli (bir yıl) antipsikotik kullanımı ardından, olgulardan birinde bupropion (300 mg/gün) ile NMS geliştiği rapor edilmiştir (3). Olgumuzda süregelen yüksek ateş görülmemiştir. Literatürde ateşin görülmediği NMS olgusu bildirilmiştir (9).

Klinisyenler antipsikotik tedavinin ender ancak ölümcül olabilen bu yan etkisi açısından dikkatli olmalıdır. Başta parenteral olmak üzere çoklu, yüksek doz ve özellikle yüksek potensli antipsikotik kullanımının NMS riskini artırabileceği göz önüne alınmalıdır. NMS sonrası antipsikotik seçiminde güçlüklerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998, 94-97.
2. Semiz ÜB. Nöroleptik Malign Sendrom: İçinde Ceylan ME, Çetin M (editörler). Şizofreni. 4. Basım. İstanbul: İncekara Matbaacılık, 2009, 167-1176.
3. Kasantikul D, Kanchanatawan B. Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. J Med Assoc Thai 2006; 89:2155-2160.
4. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatr Q 2001; 72: 325-336.
5. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. Crit Care 2007; 11:R4.
6. Boyd RD. Neuroleptic malignant syndrome and mental retardation: review and analysis of 29 cases. Am J Ment Retard 1993; 98:143-155.
7. Urving SH, Nielsen EW. Neuroleptic malignant syndrome with severe liver failure. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:1041-1043.
8. Aruna AS, Murungi JH. Fluphenazine-induced neuroleptic malignant syndrome in a schizophrenic patient. Ann Pharmacother 2005; 39:1131-1135.
9. 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; 30:482-484.