

# Nöroleptik Malign Sendrom: 5 Olgu

Hasan HERKEN\*, Nazmiye KAYA\*\*, Rüstem AŞKIN\*\*, Rahim KUCUR\*\*\*

## ÖZET

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), antipsikotik tedavinin hayatı tehdit edici bir komplikasyonudur. Bu çalışmada, kliniğimizde tedavi edilmiş olan 5 NMS olgusu sunulmaktadır. Dört olgu bipolar bozukluk, bir olgu kısa psikotik bozukluk tanısı almıştır. Hastaların tamamında ateş, kas rijiditesi, bilinç bozukluğu ve yoğun terleme gözlemlendi. Bütün hastalara genel tıbbi tedavi yanı sıra, bromokriptin ve diazepam uygulandı. Hastaların tamamında düzelme sağlandı.

**Anahtar Sözcük:** Nöroleptik malign sendrom, belirtiler, tedavi.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1998;2:120-124

## SUMMARY

### Neuroleptic Malignant Syndrome: 5 Cases

Neuroleptic malignant syndrome is a life-threatening complication of antipsychotic therapy. In this study, 5 NMS cases four of 5 cases have bipolar affective disorder and one of the cases have brief psychotic disorder. All of them showed the symptoms of hyperthermia, muscular hypertonicity, impaired consciousness and excessive sweating. All patients were treated with bromocriptin and diazepam. All patients demonstrated full remission.

**Key words:** Neuroleptic malignant syndrome, features, treatment.

## GİRİŞ

NMS antipsikotik kullanımına bağlı olarak nörolojik belirtilerle (rijidite, akinezi, diskinezi gibi) başlar. Bu belirtiler, sıklıkla ateşle (42°C'ye varabilen) birliktedir. Otonomik disfonksiyon (taşikardi, oynak kan basıncı, terleme vb) siktir. Laboratuvar bulguları arasında serum CPK düzeyinde artma (2000-15000), lökositoz, özgün olmayan EEG değişiklikleri ve karaciğer etkilenirse SGOT, SGPT ve LDH seviyelerinde yükselme sık olarak görülür (Yüksel ve Köroğlu 1991). Acil tedavi gerektiren tıbbi bir durumdur.

NMS, ilk kez 1968'de tanımlanmış antipsikotik tedavinin hayatı tehdit edici, ölümcül olabilen ağır bir yan etkisidir. NMS etyopatogenezinde, hipotalamus ve bazal ganglionlarda akut dopaminerjik blokaj olduğu ileri sürülmektedir. Amokzapin ve metaklorpropamide bağlı NMS olguları bildirilmişse de (John ve ark. 1993), bu sendrom temel olarak antipsikotiklere karşı idiyosenkratik bir tepki olarak kabul edilmektedir. Olguların yaklaşık %70'i haloperidol ve flufenazin kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir (Yüksel ve Köroğlu 1991). Atipik nöroleptiklerden klozapin (Sharma ve ark. 1996) ve risperidon (Amore ve ark. 1997, Glasson ve Conigliaro 1997) kullanımı ile gelişen NMS olguları da bildirilmektedir.

Görülme sıklığı ortalama olarak %0.67 olarak bildirilmektedir (John ve ark. 1993). Ankara Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde bir yılda nöroleptik tedavisine alınan 465 hastadan 3'ünde (%0.6) NMS tablosu geliştiği bildirilmiştir (Önder ve ark. 1990).

\* Uz. Dr., \*\*Doç. Dr., \*\*\*Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KONYA

Olguların yaklaşık %40'ında duygulanım bozukluğu saptanmıştır. NMS, çoğunlukla antipsikotik kullanımını takip eden ilk 10 gün içinde ortaya çıkmakla birlikte, tedavinin herhangi bir aşamasında da ortaya çıkabilir (Gelder ve ark. 1996). İlk 2 haftada ortaya çıkma oranının %80 olduğu bildirilmektedir (John ve ark. 1993). Antipsikotiklerle birlikte lityum kullanılması, dehidratasyon, beslenme bozuklukları, organik mental bozukluğun bulunması, yüksek doz ve uzun süre antipsikotik kullanılması NMS riskini arttırmaktadır (Yüksel ve Köroğlu 1991, Gelder ve ark. 1996). NMS gelişen hastalarda yapılan geriye dönük bir çalışmada, öyküde EKT uygulanmasının da risk etkeni olduğu belirtilmektedir (Sachdev ve ark. 1997). Tedavi edilmediği zaman ölüm oranı %10-20 olup, depo antipsikotik kullananlarda bu oran %20-30'lara kadar yükselebilmektedir (Kaplan ve ark. 1994).

NMS'den kuşkulandığında, antipsikotikler hemen kesilmeli (Caroff 1980), hasta destekleyici tedavi için hospitalize edilmeli ve semptomatik tedaviye hemen başlanmalıdır.

#### YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde, Eylül 1995-Ekim 1997 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, DSM-IV'e göre NMS tanı ölçütlerini karşılayan beş hastanın geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Bu yazıda DSM-IV tanı ölçütlerine göre NMS tanısı konulan 5 olgu klinik, tedavi ve komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

#### BULGULAR

Toplam beş olgu kliniğimizde ortalama 49.6 gün yatırılarak tedavi edildi. Hastaların klinik belirti ve bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablodan kolayca görüleceği gibi olguların tamamında yüksek ateş, kas rijiditesi, aşırı terleme ve bilinç bulanıklığı saptanmıştır.

Tablo 2'de olguların laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

Olgularımızda ilk olgu dışında CPK artışı çok önemli orandadır. Ayrıca I. ve III. olgularda kan kalsiyum düzeylerinin anlamlı ölçüde düştüğü bulunmuştur. Bu olgulara hipokalsemi nedeniyle replasman tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 3'te olguların tedavi ve izlemi özetlenmiştir.

Olguların 4'ü ortalama 30 mg/gün ve üzeri haloperidol, ayaktan takip edilen bir olguda yanlış anlama nedeniyle arka arkaya 3 ampul depo flufenazin kullandığı saptanmıştır. Beş olguya uygulanan ortalama bromokriptin dozu 32 mg, ortalama diazepam dozu ise 23 mg/gün olmuştur. Tedavi sonrası tiyridazin + lityum başlanan 4 olgu kontrollerde normal olarak değerlendirildi.

#### TARTIŞMA

NMS herhangi bir yaşta olabilir de sıklıkla genç erişkinlik döneminde görülmektedir (DSM-IV 1994). Olgularımızın yaş ortalamaları 20.2'dir. Bu NMS'in çoğunlukla genç hastalarda görüldüğü bilgileriyle

**Tablo 1. Beş hastanın klinik özellikleri**

	Olgu I	Olgu II	Olgu III	Olgu IV	Olgu V
Rijidite	+	+	+	+	+
Ateş	+ 38.7	+ 38.5	+ 39.4	+ 38.1	+ 39.2
Bilinç bozukluğu	+	+	+	+	+
Taşikardi	+	+	+	-	+
Terleme	+	+	+	+	+
Takipne	+	-	+	+	+
Labil kan basıncı	-	+	+	+	+
Disfaji	+	+	+	+	+
Tremor	+	+	-	+	-
Sialore	-	+	+	-	+
Mutizm	+	+	+	+	+
Renal Yetmezlik	+	-	-	-	-
Hipertansiyon	-	-	-	-	-

**Tablo 2. Hastaların laboratuvar bulguları**

	Olgu I		Olgu II		Olgu III		Olgu IV		Olgu V		Normal D.
	T.Ö	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	
CPK	1028	84	3380	5	2357	192	3745	57	3100	237	31-22 Ü/L
BK	8400	8100	8910	7850	18400	8100	18300	8200	11200	8200	6-8000
SGOT	88	35	313	85	160	26	172	13	85	35	0-40 U/L
SGPT	57	15	217	65	175	12	146	28	87	24	0-40 U/l
LDH	113	...	536	71	213	58	510	124	270	130	120-220 U/l
AF	106	...	215	58	120	115	104	...	73	40	35-152 Ü/l
Ca	7.2	10.5	8.8	9.0	7.1	8.8	8.9	8.5	8.5	9.4	8.5-11.2 ME/l
ldr Prt	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	

T.Ö:Tedavi öncesi T.S:tedavi sonrası ...:Bakılmadı

**Tablo 3. Hastaların tedavi, komplikasyon ve izlemi**

	OLGU I	OLGU II	OLGU III	OLGU IV	OLGU V
Tanı	Bipolar Boz.	Kısa Psikotik B.	Bipolar Boz.	Bipolar Boz.	Bipolar Boz.
Eksen II Boz	-	Şizoid K.B.	M.R.	-	-
Hast. süresi	1 ay	25 gün	20 gün	1 yıl	1 ay
Aldığı ilaç	Haloperidol+ Lityum	Haloperidol	Haloperidol	Flufenazin+ Lityum	Haloperidol+ Lityum
Nöroleptik kullanım süresi	13 gün	14 gün	10 gün	1 yıl (15 gün)	14 gün
NMS tedavisi	Diazepam+ Bromokriptin	EKT+Diazepam +Bromokriptin	Diazepam+ Bromokriptin	Diazepam+ Bromokriptin	Diazepam+ Bromokriptin
Yatış süresi	49 gün	51 gün	54 gün	56 gün	38 gün
Nazogastrik B	-	+	+	+	+
Komplikasyon	Hipokalsemi	Dekübitis, Pnömoni	Dekübitis, Pnömoni Hipokalsemi Fleksiyon K.	Dekübitis, Pnömoni	Dekübitis, Pnömoni
Tedavi sonrası izlem	Tiyoridazin+ Lityum, kontrollerde normal idi	İlaçsız 6 aylık izlemde normal idi	Tiyoridazin ile kontrollerde normal idi	Tiyoridazin+ Lityum, kontrollerde normal idi	Tiyoridazin+ Lityum, kontrollerde normal idi

uyumludur (Ceylan 1993). NMS'in erkeklerde görülme oranının kadınlara göre 1.5 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (John ve ark. 1993, Allstop ve Twigley 1987). Rastladığımız olguların çoğunluğu kadındır. Bu durum olgu sayısının az olması, hastaların sevkli olarak gelmeleri ve ilimizde antipsikotik kullanan hasta sayısı hakkında sağlıklı bilgi olmaması ile ilişkilili olabilir.

Tanı koymak için ateş ve rijidite ile birlikte diğer bulguların en az ikisinin olması yeterlidir (DSM-IV

1994). Çalışmada olguların tamamı bu tanı ölçütlerini karşılamaktadır.

Bu çalışmada 4 olgunun duygulanım bozukluğu tanısı almış olması, duygulanım bozukluklu hastalarda NMS'in daha fazla görüldüğü bilgileriyle uyumludur (Gelder ve ark. 1996).

NMS antipsikotik tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkmakla birlikte, sıklıkla ilk 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (John ve ark. 1993). Olguların 4'ünde NMS gelişimi ilk 2 hafta içinde ortaya çık-

mıştır. IV. olguda bir yıl haloperidol kullanılmıştır. İki ay ilaç tatilinden sonra 40 mg/gün haloperidol tedavisini takiben 15 gün içinde NMS ortaya çıkmıştır. Bu NMS'in, antipsikotik tedavinin herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceğini ve yüksek doz antipsikotik kullanımının riski arttırdığı görüşünü desteklemektedir (Yüksel ve Köroğlu 1991). Üç olguda antipsikotik tedaviye ilave olarak lityum kullanılmış olması lityum kullanımının NMS oluşumunda yatkınlaştırıcı rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (Gelder ve ark. 1996, Keck ve ark. 1987).

NMS tedavisinde ilk adım antipsikotiklerin kesilmesidir (Caroff 1890). Soğutucu battaniyelerle, antipiretiklerle ateş düşürülmeli, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini kapsayan destekleyici tedavi yapılmalıdır. İlaç tedavisi olarak kas rijiditesini azaltmak amacıyla dopamin agonisti olan bromokriptinin (7,5-45 mg/gün) etkili olduğu bildirilmektedir (Zubenko ve Pope 1983). Tedavide dantrolen (200-400 mg/gün) tek başına ya da bromokriptinle kombine olarak kullanılmaktadır. Amantadinin de NMS tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir (John ve ark. 1993). Kas rijiditesini azaltmak amacıyla düşük doz diazepam da kullanılmaktadır. Çalışmada 4 olgunun tedavisinde bromokriptin ve diazepam kullanılmıştır. Olgu II'nin tedavisinde 10 kez EKT uygulanıp, şuur açıldıktan sonra tedaviye bromokriptin ve diazepamla devam edilmiştir. EKT'nin de tedavide etkinliği bilinmektedir (Gelder ve ark. 1996).

NMS'in önemli komplikasyonları renal yetmezlik, ciddi solunum sistemi bozukluğu, kardiyovasküler sistem bozuklukları ve dekübitis ülserleridir. Çalışma-

da 4 olguda pnomoni ve dekübitis, 2 olguda hipokalsemi ve 1 olguda fleksiyon kontraktürü gelişti. Hipokalsemi gelişen hastalara kalsiyum replasmanı yapıldı. Bu NMS'de nöroleptiklere duyarlı kişilerin kas hücrelerinde anormal miktarlarda kalsiyum depolanması olduğu buna bağlı olarak kaslarda rijidite geliştiği görüşünü destekler görünmektedir (Ceylan 1993). Kaslarda anormal miktarda kalsiyum birikmesi, dolaylı olarak kandaki iyonize kalsiyum seviyesini düşürmüş olabilir.

Fleksiyon kontraktürü gelişen olgu aynı zamanda mental retarde idi. Craddock'un (Craddock ve Craddock 1997) bildirdiği, mental retarde 2 NMS olgusunda da fleksiyon kontraktürü gelişmiştir. Mental retarde NMS olgularında, primer bakımının yanısıra, kooperasyon güçlüğü bulunsa da düzenli fizik egzersizi yaptırılmalı ve erken mobilizasyon sağlanmalıdır.

NMS tedavisi sonrası tekrar antipsikotik kullanımı gerekirse tiyoridazin ya da klozapin tercih edilmelidir. (Ceylan 1993). Çalışmadaki 4 olguda alttaki hastalığın alevlenmesi üzerine NMS sonrası ortalama 200 mg/gün tiyoridazinle birlikte 1500 mg/gün lityum tedavisine başlanmış ve herhangi bir sorun ortaya çıkmaksızın tedavi sürdürülmüştür. Bunda hastaların bipolar duygulanım bozukluğu oluşu ve tiyoridazinin hem antipsikotik hem de kalsiyum kanal blokajı yaparak kas gevşetici etkisinin olması etkili olmuş olabilir. Takipler sonucunda hastalarda NMS'e ait bulgu saptanmamıştır.

NMS'de erken tanı ve acil tedavi yanında, risk faktörlerinin de önemle üzerinde durulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Allstop P, Twigley AJ (1987) The neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia*, 42:49-53.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder*. 4. baskı, Washington DC, American Psychiatric Association, s.739-742.
- Amore M, Zazzeri N, Berardi D (1997) Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. *Neuropsychobiology*, 35:197-199.
- Caroff SN (1980) The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 41:79-83.
- Ceylan ME (1993) Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni, 1. cilt, 1. Baskı, İstanbul, s.742-754.
- Craddock B, Craddock N (1997) Contractures in neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 154:3-436.
- Gelder M, Gath D, Mayou ve ark. (1996) *The Neuroleptic Malignant Syndrome*. Oxford Textbook of Psychiatry, Third edition. M Gelder, D Gath, R Mayou ve ark. (ed), Oxford University Press, s.554-555.
- Gleason PP, Conigliaro RL (1997) Neuroleptic malignant syndrome with risperidon. *Pharmacotherapy*, 17:617-621.
- John M, Davis MD, Philip G ve ark. (1993) Neuroleptic malignant syndrome. *Current Psychiatric Therapy*, DL Dunner (ed) Philadelphia, Harcourt Broce Jovanich Inc, s.170-175.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (1994) *Synopsis of Psychiatry*. 7. baskı, Baltimore, Williams & Wilkins, s.953.
- Keck PE, Pope Hg Jr, Mc Elroy SL (1987) Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 144:1344-1346.
- Önder E, Şahin AR, Fidaner H ve ark. (1990) Bir devlet hastanesi

psikiyatri kliniğinde nöroleptik malign sendrom görüliőü ve bunu etkileyen faktörler. Türk Psikiyatri Dergisi, 1:245-248.

Sachdev P, Mason C and Pavlovic DH (1997) Case control study of neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry, 154:1156-1158.

Sharma R, Trappler B, Ng YK ve ark. (1996) Risperidon-induced neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother, 30:7-8,775-778.

Yüksel N, Köroğlu E (1991) Nöroleptik malign sendrom. Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji. Ankara, Hekimler Yayın Birliđi, s.91-97.

Zubenko G, Pope HG (1983) Management a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. Am J Psychiatry, 140:1619-1620.

...L tfen Abone Olunuz...

Klinik Psikiyatri Dergisi  
1999 y 1  
abone creti:

4 000 000 TL dir.

Abone olmak i in:

li ikteki abone formunun doldurulup, posta eki dekontu ile birlikte a a daki adrese posta ya da faks arac ı ile ula t r lmas yeterlidir.

Klinik Psikiyatri Dergisi  
Koza sokak, no: 61/3 G.O.P. - ANKARA  
Tel: 0312 439 65 19 - Faks: 0312 439 65 87