

# Nöroleptik Malign Sendrom

## Neuroleptic Malignant Syndrome

Seydahmet AKIN, Muhammet Emin ERDEM, Semih KEÇİCİ,  
Ercan ERGİN, Mustafa TEKÇE, Mehmet ALIUSTAOĞLU

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### Özet

Nöroleptik Malign Sendrom, trankilizan ve antipsikotik ilaçların kullanılmasıyla ilişkisi olan, santral nörotransmitterlerin inbalansı ile karakterize, dopaminerjik bloğun geliştiği düşünülen bir sendromdur. Görülme sıklığı çeşitli yayınlarda %0.02-3.20 arasında değişmektedir. Mortalitesi %55 gibi yüksek olmakla birlikte, günümüzde erken tanı ve bakım ile ciddi olgularda bile ölüm engellenebilmektedir. Nadir görülmesi ve ayırıcı tanısının zor olması nedeniyle bu olguyu sunuyoruz.

**Anahtar sözcükler:** Antipsikotik ilaçlar; dantrolen; nöroleptik malign sendrom.

### Summary

Neuroleptic malignant syndrome is a life-threatening neurological disorder most often caused by an adverse reaction to neuroleptic or antipsychotic drugs. It is characterized by central neurotransmitter imbalance. The syndrome is thought to be caused by Dopaminergic block. Pooled data suggests the incidence of NMS is between 0.2%-3.20%. The mortality rate is very high at 55%, but may be reduced significantly by early recognition and improved management. We present this case as an example of the difficulty in diagnosing NMS.

**Key words:** Antipsychotic drugs; dantrolen; neuroleptic malignant syndrome.

### Giriş

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) katatoni benzeri bir durum olup çoğunlukla kendisini ekstrapiramidal bulgular, kan basıncı değişiklikleri, bilinç değişikliği ve hiperrefleksi şeklinde gösterir.<sup>[1]</sup> Nöroleptik tedavinin nadir, ancak ciddi bir yan etkisidir. Hastada kas rijiditesi, istemsiz hareketler, konfüzyon, dizartri, disfaji, solukluk, kardiyovasküler instabilite, ateş, pulmoner konjesyon ve diaforez görülebilir. Nöroleptik Malign Sendrom bazı olgularda stupor, koma ve hatta ölüme neden olabildiğinden tanı konulduğu anda yoğun bakımda izlenmesi gerekmektedir.<sup>[2]</sup> Nöroleptik Malign Sendrom bir takım faktörler ile ilişkili olabilir, bunların

arasında nöroleptik ilacın doz kontrolünün iyi yapılmamış olması, afektif hastalık, serum demir miktarının azalmış olması, dehidratasyon ve dopamin reseptör bölgelerinde artmış sensitivite bulunur. İntramusküler uygulama bir risk faktörü olup, küçük dozlarda bile görülebilen semptomlar tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar. Olguların yaklaşık yarısında erken dönemde kreatinin kinaz (CK) yüksekliği ve lökositoz görülür.

### Olgu Sunumu

Ateş yüksekliği, şuur bozukluğu şikayetiyle acil servise getirilen 48 yaşında kadın hastanın yakınları tarafından şikayetlerin ani başladığı ifade edildi. Bili-

**İletişim:** Dr. Muhammet Emin Erdem.  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, Cevizli, Kartal, İstanbul  
**Tel:** 0216 - 236 54 12

**Başvuru tarihi:** 11.12.2012  
**Kabul tarihi:** 05.04.2013  
**Online baskı:** 10.03.2015  
**e-posta:** m\_emin\_erdem@hotmail.com



nen epilepsi tanısı olan hasta risperidon, biperiden hidroklorür, karbamazepin içeren ilaçları kullanmamış. İlk muayenesinde TA: 150/80 mmHg, KTA (Kalp tepe atımı): 115/dk, DSS (dakika solunum sayısı): 35/dk, aksiller ateş 42°C, aşırı terleme ve idrar inkontinansı saptandı. Nörolojik muayenesinde, konfüzyon ve üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere iki taraflı yaygın rijidite ve akinezi tespit edildi. Diğer sistem muayene bulguları normal sınırlarda bulundu. Laboratuvar bulgularında; kreatin fosfokinaz (CPK): 50440U/L (N: 0-145) U/L, AST: 598 U/L (N: 0-38), ALT: 172 U/L (N: 0-50), CRP: 5.0 mg/L (N: 0-5.0 mg/L) dışında patolojik özellik saptanmadı. Glaskow Koma Skala Skoru (GKSs) 14 (N: 15) olarak değerlendirildi.

Ateş yüksekliği, şuur bulanıklığı olması üzerine enfeksiyon hastalıkları ve nöroloji hekimleri ile konsülte edilen hastada enfeksiyon kaynağı bulunamadı. Yapılan lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısının laboratuvar analizleri normaldi. Ateş, şuur bulanıklığı, rijidite, takipne, taşikardi, hipertansiyon bulguları olan, laboratuvar testlerinde CPK artışı ve lökositozu saptanan ve etiyoloji olarak trankelezan ve antipsikotik kullanım öyküsü bulunan hasta, Nierenberg tanı kriterlerine (Tablo 1) göre NMS tanısıyla acil servise yatırıldı. Monitörizasyon uygulanan olgunun, kullanmakta olduğu tüm ilaçları kesildi, periferik soğuk uygulamasına, maske ile oksijen (2-4 l/dk) verilmesine

ve intravenöz hidrasyon tedavisine başlandı. Düzenli aralıklarla kan gazı ve biyokimya incelemeleri yapıldı. Dantrolen başlangıç dozu 2 mg/kg ve idame dozu altı saat arayla 1 mg/kg olacak şekilde başlandı. Bromokriptin 7.5 mg /gün (oral olarak üç eşit doza bölünerek) verildi. Psikiyatri hekimi ile konsülte edilen hastanın ilaçları kesildi, klinik tablo düzeldikten sonra tedavisinin yeniden düzenlenmesi planlandı. Laboratuvar takiplerinde CPK, AST, ALT ve diğer biyokimya değerleri normal sınırlara geriledi. Takiplerinde kas rijiditesi düzeldi. Böbrek yetersizliği açısından yakın takip edilen hastada böbrek yetersizliği tablosu gelişmedi. Hasta tam şifa ile yatışının dokuzuncu gününde psikiyatri poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi.

## Tartışma

Nöroleptik Malign Sendrom, santral nörotransmitterlerin inbalansı ile oluşan ve genellikle genç erişkinlerde görülen bir sendromdur.<sup>[1,2]</sup> Antipsikotik tedavideki doz değişiklikleri, ilaçların aniden kesilmesi en önemli etiyolojik faktördür ve antipsikotik kullananların %0.5-1'inde görülebilir.<sup>[3,4]</sup> Nöroleptik Malign Sendromuna yatkınlaştırıcı faktörler arasında; dehidratasyon, malnütrisyon, bitkinlik, parenteral nöroleptik uygulaması, yüksek doz nöroleptik kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyeti, nöropsikiyatrik bozukluklar, travmatik beyin hasarı, ajitasyon, organik beyin hasarı, dopamin aktivitesi veya reseptör fonksiyonlarını etkileyen daha önceden

**Tablo 1.** Nierenberg Nöroleptik Malign Sendromu tanı kriterleri

No	Zorunlu kriterler	Majör kriterler	Minör kriterler
1	Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı	Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38°C)	Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz majör kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi)
2	Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı	Musküler kurşun boru rijiditesi	Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi veya solunum yetersizliği)
3	Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi	Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)	Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000)
4		Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)	Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)
5		Bilinç durumunda değişiklik	

bulunan beyin anormaliteleri, demir eksikliği, minör enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu ve eş zamanlı olarak lityum, antikolinergik ajanlar ve bazı antidepresanların kullanımı sayılabilir.<sup>[5-7]</sup> Janati ve ark. 2012'de amitriptilin (trisiklik antidepresan) ve karbamazepin (antikönvülzan) kullanımı sonrası NMS gelişen bir olgu yayınlamıştır.<sup>[8]</sup> Olgumuzda etiyolojik faktör olarak trankilizan ve antipsikotik ilaç kullanımı düşünüldü.

Nöroleptik Malign Sendromu'nun tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Olgumuzda Nierenberg NMS tanı kriterlerindeki zorunlu kriterlerden antipsikotik ilaç kullanımı, majör kriterlerden hipertermi, musküler rijidite, serum CPK yüksekliği, otonomik disregülasyon ve bilinç durumunda değişiklik ile minör kriterlerden idrar inkontinansı, takipne, solunum yetersizliği, lökositoz ve tremor mevcuttu. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuş tanı kriterleri (DSM-IV tanı kriterleri) de oldukça sık kullanılanlar arasındadır (Tablo 2).<sup>[9]</sup>

Nöroleptik Malign Sendromu'nun malign hipertermi, intrakraniyal kitle, santral antikolinergik sendrom, intoksikasyon, santral sinir sistemi enfeksiyonları, ilaçlara bağlı hipertermi ve hatta streptokokal farenjit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.<sup>[6]</sup> Olgumuzda anestezi ilaç ve nöromusküler bloker kullanımı hikayesi olmaması, antikolinergik ilaç kullanılmaması, farinks muayenelerinin normal olması, beyin tomografisinin normal

olması ayırıcı tanıyı kolaylaştırdı. Olgumuzda lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısının analizleriyle santral sinir sistemi enfeksiyonu ekarte edildi.

Nöroleptik Malign Sendrom tedavisinde en etkin ilaç dantrolen'dir ve mortaliteyi önemli oranda azaltır.<sup>[10]</sup> Bromokriptin, amantadin, levodopa, elektrokonvülf terapi, nifedipin gibi tedavilere ilaveten gelişen rijiditeyi çözmek için nöromusküler bloker (özellikle Cisatracurium) kullanılabilir.<sup>[2,10]</sup> Hem bu üç ilacın ve aynı zamanda kalsiyum kanal blokerleri ve benzodiazepinler gibi önerilen diğer ilaçların yararı halen tartışmalıdır. Dirençli olgular için EKT uygulaması da tedavi önerileri arasında yer almaktadır.<sup>[11]</sup>

Nöroleptik Malign Sendromu'nda mortalite oranı yüksektir.<sup>[1,2]</sup> Mortaliteyi azaltabilmek için en doğru yaklaşım anormal otonomik disfonksiyonu, rijiditeye bağlı gelişen solunum sıkıntısı ve hemodinamik instabilitenin yakın takip ve tedavisi için yoğun bakım tedavisinin etkin uygulanmasıdır.<sup>[12,13]</sup> Olgumuz için yoğun bakım konsültasyonu istenmiş ancak yatak sıkıntısı nedeniyle izlemi ara yoğun bakımda iç hastalığı kliniği tarafından yapılmıştır.

Nöroleptik Malign Sendromu tanısı konmadan önce ayırıcı tanının yapılması ve predispozan nedenlerin mutlaka tedavi edilerek ekarte edilmesi gerekir.<sup>[14,15]</sup>

**Tablo 2.** DSM-IV Nöroleptik Malign Sendrom tanı kriterleri

No	A kriterleri	B kriterleri	C kriterleri	D kriterleri
1	Kas rijiditesi	Terleme	Bu durum bir başka tıbbi hastalığın varlığıyla daha iyi açıklanamaz	Bu durum bir başka mental bozukluk ile daha iyi açıklanamaz
2	Yüksek ateş	Disfaji		
3		Titreme		
4		İnkontinans		
5		Bilinç değişikliği		
6		Mutizm		
7		Taşikardi		
8		Yüksek veya değişken kan basıncı		
9		Lökositoz		
10		Kas hasarını gösteren laboratuvar bulguları (örn. CPK yüksekliği)		

A kriterinin her ikisinin ve B kriterlerinden en az 2 maddenin varlığında tanı koyulabilir. DSM-IV: Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuş tanı kriterleri. CPK: Kreatin fosfokinaz.

Nörologların, acil tıp hekimlerinin ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının özellikle ateş ve şuur bulanıklığı tablosuyla gelen hastalarda NMS tanısını akılda tutmaları ve anamnezde nöroleptik/antipsikotik ilaç kullanımını ısrarla sorgulamaları hastalığın mortal gidişini önlemede çok önemlidir.

Sonuç olarak, NMS az rastlanan fakat yüksek mortalitesi nedeniyle hayatı tehdit eden bir sendromdur. Çok nadir görülmesi nedeniyle acile başvuru sonrası tanı konan, erken ve etkin tedaviye olumlu yanıt alınan olguyu sunuyoruz.

### Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Factor SA. Neuroleptic malignant syndrome. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, editors. Drug induced movement disorders. New York: Blackwell Publishing; 2005. p. 174-212. [CrossRef](#)
2. Tsujimoto S, Maeda K, Sugiyama T, Yokochi A, Chikusa H, Maruyama K. Efficacy of prolonged large-dose dantrolene for severe neuroleptic malignant syndrome. *Anesth Analg* 1998;86(5):1143-4. [CrossRef](#)
3. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):464-70.
4. Thomas NB. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review. *Hospital Physician* 2002;58-63.
5. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clini-

cal and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):748-54. [CrossRef](#)

6. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):870-6. [CrossRef](#)
7. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):255-9. [CrossRef](#)
8. Janati AB, Alghasab N, Osman A. Neuroleptic malignant syndrome caused by a combination of carbamazepine and amitriptyline. *Case Rep Neurol Med* 2012;2012:183252. [CrossRef](#)
9. Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2(2):129-144. [CrossRef](#)
10. Guzé BH, Baxter LR Jr. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313(3):163-6. [CrossRef](#)
11. Eisendrath SJ, Lichtmacher JE. Psikiyatrik bozukluklar (Çeviren: Bez Y). Lange 2010 Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi 49. Baskısı (Editorler: Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH) Adana Nobel Kitabevi, Türkiye, 2010. s. 959.
12. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85(1):129-35. [CrossRef](#)
13. Kuchibatla SS, Cheema SA, Chakravarthy KS, El Sayeh HG. A case report of neuroleptic malignant syndrome. *BMJ Case Reports*. In press. [CrossRef](#)
14. İşeri P, Selekler M. Nöroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:39-42.
15. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23(6):477-92. [CrossRef](#)