



A Neuroleptic Malignant Syndrome Case Presented to the Pediatric Emergency Service

Çocuk Acil Servise Başvuran Nöroleptik Malign Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Onur Balcı¹, Mehmet Arda Kılınç¹, İlknur Ucuz², Ali Yıldırım³, Mehmet Yusuf Sarı¹

¹Department of Pediatrics, Şanlıurfa Pediatrics Hospital, Şanlıurfa, Turkey

²Department of Children and Adolescent Psychiatry, Şanlıurfa Pediatrics Hospital, Şanlıurfa, Turkey

³Department of Pediatric Cardiology, Şanlıurfa Pediatrics Hospital, Şanlıurfa, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but life-threatening condition induced by antipsychotic drug usage. The history of a patient presented with high fever, muscle rigidity, and loss of consciousness to the emergency service should be carefully analyzed.

Case Report: A 14-year-old boy with mutism, dysphagia, loss of consciousness, and urine incontinence was presented to our emergency service. Analysis of the patient's history revealed that he was administered risperidone (100 mg) for 10 days. The boy looked sick and confused on examination. The laboratory findings were nearly normal. The patient was diagnosed with NMS and was transferred to the pediatric intensive care unit.

Conclusion: NMS is a fatal clinical condition and should be diagnosed immediately. The patient's history should be carefully analyzed. NMS should be immediately diagnosed if there is a history of antipsychotic drug usage.

Keywords: Neuroleptic Malignant Syndrome, fever, rigidity, loss of consciousness

Received: 24.11.2014 Accepted: 07.02.2015

Available Online Date: 06.03.2015

ÖZET

Giriş: Nöroleptik malign sendrom, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen nadir fakat hayatı tehdit eden bir klinik tablodur. Yüksek ateş, kas rijiditesi ve bilinç kaybı ile acil servise başvuran bir hastada dikkatli bir öykü alınmalı ve antipsikotik ilaç kullanım öyküsü varsa nöroleptik malign sendrom öncelikle akla getirilmelidir.

Olgu Sunumu: 14 yaşında erkek hasta, konuşamama, yutma güçlüğü, kendinden geçme ve idrarını kaçırma şikayetleri ile hastanemiz çocuk acil servisine başvurdu. Öyküde 100 mg etken madde olan risperidon şişesini 10 günde bitirdiği öğrenildi. Muayenesinde genel durumu orta, bilinç konfüydü. Laboratuvar testleri normale yakındı. Hasta nöroleptik malign sendrom tanısıyla yoğunbakım ünitesine çıkartıldı.

Sonuç: Nöroleptik malign sendrom, acil tanı konması ve hızlı müdahale edilmesi gereken fatal seyirli bir durumdur. Yüksek ateş, kas sertliği ve bilinç kaybıyla acil servise başvuran hastalarda dikkatli bir anamnez alınmalı ve hastanın antipsikotik kullanım öyküsü varsa mutlaka ön sıralarda akla getirilmesi gereken klinik bir tablodur.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik Malign Sendrom, çocuk, ateş, rijidite, bilinç kaybı

Geliş Tarihi: 24.11.2014 Kabul Tarihi: 07.02.2015

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 06.03.2015

Giriş

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), antipsikotik ilaç kullanımına bağlı nadiren gelişen ancak hayatı tehdit edebilecek semptomlarla izlenen ciddi bir durumdur. İlk olarak 1968 yılında tanımlanan sendrom, diyforez, disfaji, tremor, inkontinans, konfüzyondan komaya kadar değişen spektrumda bilinç değişiklikleri, mutizm, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, lökositoz ve laboratuvar testleri ile kanıtlanmış kas yıkımı komponentlerinden iki ya da fazlasının hastada izlenmesi olarak tanımlanmıştır (1). Biz yazımızda çocuk acil servisimize ilaç intoksikasyonu nedeniyle yönlendirilen, 10 gün içerisinde 100 mL risperidon alan nöroleptik malign sendrom tanısı koyduğumuz bir olguyu sunduk.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Onur Balcı, Department of Pediatrics, Şanlıurfa Pediatrics Hospital, Şanlıurfa, Turkey.
Phone: +90 505 718 87 89 E-mail: onurbalcidr@yahoo.com

©Copyright 2015 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2015 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.



Resim 1. Nöroleptik malign sendromlu olgu

Olgu Sunumu

14 yaşında erkek hasta, öncesinde çıkmak gazı, bali gibi maddeler koklaması sebebiyle bir erişkin psikiyatristi tarafından hastanede yatırılarak tedavi edilmiş ve hastaya sertralın ile karbamazepin tedavileri başlanmıştır. 10 gün hastanede yatırılan hastanın tedavisine taburculuğundan önce irritabilite ve ajitasyonunun olması sebebiyle 1 mg/gün risperidon eklenmiştir. Bu tedavilerle taburcu olan hasta, 10 gün sonra konuşamama, yutma güçlüğü, kendinden geçme ve idrarını kaçırma şikâyetleri ile hastanemiz çocuk acil servisine başvurdu. Hastanın öyküsünde 100 mL'lik, mililitresinde 1 mg etken madde olan risperidon şişesini 10 günde bitirdiği, hastaya depo intramüsküler antipsikotik ya da fiziksel bariyer yöntemlerinin uygulanmadığı öğrenildi. Hastanın ilk fizik değerlendirmesinde genel durumu orta, bilinç konfü, glaskov koma skoru (GKS) 11, ateşi 37,7°C, tansiyonu 120/80 mmHg idi. Dinlemekle kalp ve akciğer sesleri doğal, taşikardik (kalp tepe atımı sayısı 110/dk) ve takipneik (solunum sayısı 30/dk), karaciğer ve dalak ele gelmiyor, batin rahat, defans ya da rebound bulgusu yok, direk ve endirek ışık refleksi bilateral pozitif, derin tendon refleksleri dört ekstremitede normoaktif ve babinski işareti negatifti. Hastada meninks irritasyon bulgularına rastlanmadı. Hasta monitörize edildi, oksijen satürasyonu %98 idi. Hastanın elektrokardiyogramında (EKG) QT mesafesi 0,4 saniye (sn), QRS kompleksi 0,07 sn, disritmisi yoktu. Laboratuvar testlerinde beyaz küresi 17.000/mm³, hemogloblin 14,2 gr/dL, trombosit sayısı 240.000/mm³ idi. Biyokimya testlerinde glukoz 140 mg/dL, üre: 35 mg/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 23,5 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 18 U/L, sodyum 138 mmol/L, potasyum 4,36 mmol/L, kreatin kinaz (CK) 748 U/L, kalsiyum 9,5 mg/dL, magnezyum 2 mg/dL olarak tespit edildi. Hastanın tam idrar tahlilinde dansite 1029, pH 6, renk açık sarı ve mikroskopisinde özellik yoktu. Hastanın takibinde rijidite, terleme ve distonisi gelişti. Santral sinir sistemi ile bağıntılı patolojiyi ekarte etmek amacıyla hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Hastanın dış merkezli elektroensefalogramı (EEG) da normal olarak raporlandı. Diğer madde alımlarının ekarte edilmesi amacıyla hastadan idrar ve kanda toksik tarama (amfetaminler, opiyatlar, kanabinoidler, kokain, fensilidin) yapıldı, herhangi bir farklı maddeye

Tablo 1. Hastanın klinik ve laboratuvar takibi

	0. saat	4. saat	8. saat
Kas rijiditesi	Yok	Var	Var
Ateş	37,7	37,9	38,1
Terleme	Yok	Var	Var
Disfaji	Var	Nazogastrik sonda	Nazogastrik sonda
Titreme	Yok	Var	Var
İnkontinans	Var	İdrar kateteri	İdrar kateteri
Bilinç değişikliği	Var	Var	Var
Mutizm	Var	Var	Var
Kalp tepe atımı	110	135	145
Tansiyon	120/80	130/80	135/80
Lökosit sayısı	17.000	17.500	18.000
CK değeri	748	850	912

CK: kreatin kinaz

rastlanmadı. Hasta nöroleptik malign sendrom olarak değerlendirildi, hastaya 2500 mL/m²/gün'den %5 Dextroz her 500 mL'ye 25 mL sodyum bikarbonat ve 10 mL potasyum klorür olacak şekilde başlandı ve hastanın distonisinin giderilmesi amacıyla tedaviye 0,05 mg/kg/saat dozunda midazolam eklenerek hasta yoğun bakım ünitesine çıkartıldı. Hastanın yoğun bakımda yatışı esnasındaki klinik ve laboratuvarını özetleyen bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Tedavisine 7,5 mg/kg/gün bromokriptin eklendi. Hastalığın fatal seyredebilmesi, ilerleyen dönemde otonomik disfonksiyonun ileri tedavi gerektirebilecek bir hal alma riski nedeniyle hasta ileri bir merkeze sevk edildi. Hastanın sevk edildiği merkezde dört gün izlenip destek tedavisi verildikten sonra şifa ile taburcu edildiği öğrenildi. Hastanın babası, hastasının olgu sunumu olarak yayınlanacağı konusunda bilgilendirildi ve onamı alındı.

Tartışma

Son yıllarda atipik antipsikotiklerin kullanımı çocukluk çağına da oldukça artmıştır ve birçok psikiyatrik çocukluk çağı hastalıklarında atipik antipsikotikler kullanım alanına girmiştir. Faydaları ile birlikte bu ilaçların kullanımı, beraberinde NMS' yi de içeren önemli yan etkilere sebep olabilmektedir. Nöroleptik malign sendrom, nadir, fakat potansiyel olarak ölüm riski olan, herhangi bir antipsikotik ilaç kullanımında görülebilen, yüksek dozda kullanımdan çok tötropatik dozlarda izlenen, gerçek insidansı hafif formlar nedeniyle tam olarak belirlenemeyen, tanısal olarak, değişken mental durum, kurşun boru rijiditesi olarak da ifade edilebilen kas rijiditesi, yüksek ateş ve otonomik disfonksiyon dörtlüsü ile belirtilen klinik bir durumdur (2). Sık kullanılan iki NMS tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3,4). Görülme sıklığı antipsikotik kullananlarda %0,5 ila %1 aralığındadır (5). Sıklıkla normal dozda tedavi kullanımının başlamasından itibaren 2-4 hafta içerisinde görülür (2).

Ölüm riski %10-30 arasında olup, en sık ölüm nedenlerini ritim bozuklukları, solunum yetersizliği, böbrek yetersizliği ve kardiyovasküler sistemin çökmesi oluşturmaktadır (6). Hastamızda

Tablo 2. Nöroleptik malign sendrom (NMS) tanı kriterleri (3,4)

Nierenberg NMS tanı kriterleri	DSM-IV NMS tanı kriterleri
Zorunlu kriterler	A kriterleri
1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı	1. Kas rijiditesi
2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı	2. Yüksek ateş
3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi	B kriterleri
Major kriterler	1. Terleme
1. Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38°C)	2. Disfaji
2. Müsküler kurşun boru rijiditesi	3. Titreme
3. Serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)	4. İnkontinans
4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)	5. Bilinç değişikliği
5. Bilinç durumunda değişiklik	6. Mutizm
Minor kriterler	7. Taşikardi
1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz major kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi),	8. Yüksek veya değişken kan basıncı
2. Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunum yetmezliği)	9. Lökositoz
3. Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000)	10. Kas hasarını gösteren laboratuvar bulguları (örn. CPK yüksekliği)
4. Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)	C kriteri
	Bu durum bir başka tıbbi hastalığın varlığıyla daha iyi açıklanamaz.
	D kriteri
	Bu durum bir başka mental bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.
	A kriterinin her ikisinin ve B kriterlerinden en az 2 maddenin varlığında tanı koyulabilir.

CPK: kreatin fosfokinaz; NMS: nöroleptik malign sendrom

aralıklı çekilen EKG'lerle ritim takip edilmiş, tansiyon ölçümlerinde hipotansiyon tespit edilmemiş, hastanın takipnesi olmasına rağmen hiçbir zaman solunum sıkıntısı izlenmemiş, CK değerleri yüksek seyretmekle beraber hastanın üre ve kreatinin değerleri bozulmamıştır.

Nöroleptik malign sendromun patofizyolojisini açıklamakta en yaygın teori, santral dopamin blokajıdır. Atipik antipsikotik tedaviler D2 dopamin reseptör antagonistidir. Nigrostriatal ve hipotalamik dopamin yollarındaki blokaj NMS'nin ana belirtileri ile sonuçlanmaktadır (7). Çocuklarda, erişkinlere oranla daha düşük oranda tremor görüldüğü, daha yüksek oranda ise distoninin ortaya çıktığı bildirilmiştir (8). Bizim sunduğumuz olguda da ateş subfebril seyretmiş, bunun yanında terleme ve distoni ön planda yer almıştır.

Nöroleptik malign sendrom olgularında hastanın almakta olduğu antipsikotik ilaç ya da ilaçlar hemen kesilmeli ve hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. Ana tedaviyi destek tedavisi oluşturur. Asıl olan hastanın semptomlarının rahatlatılmasıdır. Distoninin azaltılmasını sağlayan medikasyon dışında antipsikotiklere spesifik herhangi bir antidot bulunmamaktadır (2). Biz hastamızda rijiditesinin azaltılması amacıyla biperiden kullandık. Hastanın bu tedaviden yeterince fayda görmemesi üzerine hastaya midazolam infüzyonu başladık ve rahatlama sağladık.

Nöroleptik malign sendromda bir başka önemli problem de rabdomyoliz ve buna ikincil myoglobininüri ve bununla birlikte ortaya çıkması muhtemel akut böbrek yetmezliğidir. Star ve ark. (9) tarafından hazırlanan bir derleme yazısında 17 yaş altı antipsikotik tedavi verilen ve 6'sında NMS'nin eşlik ettiği 26 vakada rabdomyoliz tespit edilmiştir (9). Biz de olgumuzda CK yüksekliğinin tespit edilmesi sebebiyle idrar alkalizasyonu uyguladık ve muhtemel bir böbrek yetmezliğinin önüne geçmeyi amaçladık. Hastamızın takip boyunca böbrek fonksiyonlarında bozulma tespit edilmedi.

Destek tedavide rijiditenin azaltılması amacıyla bromokriptin 7,5 ila 45 mg/gün kullanılabilir (10). Biz de olguya düşük doz bromokriptin başladık. NMS'de ayırıcı tanıda mutlaka santral sinir sistemi enfeksiyonları, sıcak çarpması, malign hipertermi, letal katatoni, lityum intokikasyonu, santral antikolinergik sendrom, akinetik mutizm, serotonin sendromu, hiperparatiroidizm, tetanoz, striknin intokikasyonu, nonkonvülfif status epileptikus ve tirotoksikoz da akılda tutulmalıdır.

Serotonin sendromu (SS) da klinik olarak NMS'ye çok benzemekte ve NMS tanı kriterlerinin birçoğunu içerisinde barındırmaktadır (11). Ancak tanı kriterlerinde serotonerjik ilacın başlanması ve doz arttırımını takip eden 24 saat içerisinde ani başlangıçlı olması ve

öyküde nöroleptik ilaç kullanımının olmaması şartlarının varlığı bizi bu tanıdan uzaklaştırmıştır. Yine literatürde özellikle ateşin çok fazla yükselmediği vakalarda, oluşan klinik tablonun, kullanılan antipsikotiklerin yan etkileri olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (12). Antipsikotik kullanımına bağlı katatoniyeye eşlik eden otonomik disfonksiyon varlığı tanıyı oldukça zorlaştırmaktadır ve NMS ile katatoniyeye sebep olan yan etkilerde aynı etyopatogenezin etkili olduğu iddia edilmektedir (13). Sunduğumuz vakada ateş dışında tüm kriterlerin NMS'yi işaret etmektedir.

Bu tabloyla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka nonkonvülf status epileptikus da bulundurulmalı ve hasta EEG ile değerlendirilmelidir. Bizim hastamızın EEG'si normal olarak değerlendirilmiştir.

Ayırıcı tanıda dikkatli bir anamnez ve fizik muayene asıl tanıya ulaşmada oldukça önemlidir. Bizim hastamızda da hastanın günlük yüksek dozda risperidon kullanım öyküsünün olması, sıcağa maruziyetinin olmaması, distoninin ateş yüksekliğinden daha fazla ön planda olması, başka bir toksik madde maruziyetinin ya da travmanın öyküde anlatılmaması, laboratuvarında elektrolit imbalansının saptanmaması bizi NMS tanısına yönlendirmiştir. Hastaya lomber ponksiyonun rijidite nedeniyle yapılamamış olması, hastanın hafta sonu gelmesi nedeniyle hastanın tiroid fonksiyon testlerinin, parathormon ve lityum ilaç düzeylerinin gönderilememiş olması, tanıda sınırlılıklarımız olarak sayılabilir.

Sonuç

Nöroleptik malign sendrom, acil tanı konması ve hızlı müdahale edilmesi gereken fatal seyirli bir durumdur. Yüksek ateş, kas sertliği ve bilinç kaybıyla acil servise başvuran hastalarda dikkatli bir anamnez alınmalı ve hastanın antipsikotik kullanım öyküsü varsa mutlaka ön sıralarda akla getirilmesi gereken klinik bir tablodur.

Informed Consent: Informed consent has been taken from the patient's parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - O.B.; Design - M.A.K.; Supervision - Y.S.; Materials - İ.U.; Data Collection and/or Processing - O.B., İ.U.; Analysis and/or Interpretation - Y.S.; Literature Review - A.Y.; Writer - O.B.; Critical Review - Y.S.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: There is no financial disclosure for this case report.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastanın velisinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.B.; Tasarım - M.A.K.; Denetleme - Y.S.; Malzemeler - İ.U.; Veri toplanması ve/veya işleme - O.B., İ.U.; Analiz ve/veya yorum - Y.S.; Literatür taraması - A.Y.; Yazıyı yazan - O.B.; Eleştirel inceleme - Y.S.

Çıkar Çatışması: Yazarların olgu sunumu ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Olgu sunumu için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

References

1. Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19: 415-22. [CrossRef]
2. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2012; 13: 300-10.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
4. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Sivestri G, et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 580-6. [CrossRef]
5. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik Malign Sendromda Nadir Etiyolojik Faktörler ve Klinik Seyir. *AÜTD* 2003; 35: 23-6.
6. Rasmussen KG. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1639-40. [CrossRef]
7. Steele D, Keltner NL, McGuinness TM. Are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome the same syndrome? *Perspect Psychiatr Care* 2011; 47: 58-62. [CrossRef]
8. Çakın Memik N, Karakay I, Çoşkun A, Ağaoğlu B. Erken Ergenlikte Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2006; 13: 124-9.
9. Star K, Lessa N, Almandil NB, Wilton L, Curran S, Edwards IR, et al. Rhabdomyolysis reported for children and adolescents treated with antipsychotic medicines: a case series analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012; 22: 440-51. [CrossRef]
10. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709-12. [CrossRef]
11. Sarısoy G, Kaçar ÖF, Pazvantoğlu O. Duloksetin-Siprofloksasin Birlikte Kullanımıyla İlişkili Serotonin Sendromu: Olgu Bildirimi. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2012; 22: 79-82.
12. Şengül CB, Yalın Ş, Değirmencioğlu B, Şengül C. Risperidon Kullanımına Bağlı Katatoniyeye Gelişen Bir Ergen; Nöroleptik Malign Sendromla Ayırıcı Tanısı. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2010; 17: 175-9.
13. Lee JW. Neuroleptic-induced catatonia: clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 3-10. [CrossRef]