

# Dwarfism tanılı hastada atipik nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu

## Atypical neuroleptic malignant syndrome in a patient diagnosed with Dwarfism: A case report

ID Sefanur KÖSE<sup>1</sup> ID Meltem PUŞUROĞLU<sup>2</sup> ID Çiçek HOCAOĞLU<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a serious clinical picture that can occur after the use of antipsychotic drugs. Although there is a risk of development independent of the dose in all patients using antipsychotics, its etiology has not been fully elucidated. It progresses with fever, rigidity, confusion, elevated serum creatine phosphokinase (CPK) and autonomic dysregulation findings. In recent years, cases that do not fully meet the diagnostic criteria for NMS and exhibit atypical features have also been reported. Early diagnosis and treatment of this condition, which causes difficulties in differential diagnosis, is important. In this study, the clinical presentation of NMS with atypical features in a 47-year-old female patient with dwarfism who developed symptoms of high fever, altered consciousness, rigidity and excessive sweating after parenteral first generation antipsychotic drug administration, but whose serum CPK level was not at the expected levels, is presented in the light of literature findings. When arranging antipsychotic drug treatment in special groups, it should be kept in mind that there are many confounding factors and care should be taken about NMS with atypical features.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome; Dwarfism; Atypical features; CPK elevation

### Öz

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik ilaç kullanımı sonrasında ortaya çıkabilen ciddi bir klinik tablodur. Antipsikotik kullanan tüm hastalarda dozdan bağımsız olarak gelişme riski bulunsa da etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ateş, rijidite, bilinç bulanıklığı, serum kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği ve otonomik disregülasyon bulguları ile seyretmektedir. Son yıllarda NMS tanı ölçütlerini tam olarak karşılamayan ve atipik özellikler sergileyen olgular da bildirilmektedir. Ayırıcı tanıda güçlükler açan bu durumun erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Bu çalışmada parenteral birinci kuşak antipsikotik ilaç uygulanması sonrasında yüksek ateş, bilinç durumunda değişiklik, rijidite ve aşırı terleme bulguları gelişen ancak serum CPK yüksekliği beklenen seviyelerde olmayan 47 yaşındaki dwarfismli kadın hastadaki atipik özellikleri olan NMS klinik görünümü literatür bulguları eşliğinde sunulmuştur. Özel gruplarda antipsikotik ilaç tedavisi düzenlenirken pek çok karıştırıcı faktörün bulunduğu unutulmamalı ve atipik özellikli NMS konusunda dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom; Dwarfism; Atipik özellikler; CPK yüksekliği

<sup>1</sup>Arş. Gör. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Rize/Türkiye.

<sup>2</sup>Dr.Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize/Türkiye.

<sup>3</sup>Prof. Dr. Recep Tayyip Recep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize/Türkiye.

**Sorumlu Yazar:** Çiçek Hocaoğlu,,Prof. Dr., Recep Tayyip Recep Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize/Türkiye. E-Mail:cicekh@gmail.com Telefon: (0464) 213 04 91 /1506

**Başvuru Tarihi:**12.02.2022

**Kabul Tarihi:** 12.04.2022

**Yayınlanma Tarihi:** 13.09.2022

**Atıf için:**KÖSE S., PUŞUROĞLU M.,HOCAOĞLU Ç., Dwarfism tanılı hastada atipik nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu2022;6(2):29-43

## GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS), ilk kez 1960 yılında Delay ve Deniker tarafından kasılma ve yüksek ateş ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır (1). Günümüzde özellikle klasik antipsikotik ilaç kullanımı sonrası dozdan bağımsız olarak gelişen yüksek ateş, kas rijiditesi, bilinç bulanıklığı, taşikardi, lökositozis, takipne, kan basıncı değişiklikleri ve serum kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği gibi ana bulguları içeren bir sendrom olarak tanınmaktadır (2). NMS görülme sıklığı %0.02–3 arasında değişmektedir (3). Etiyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, santral ve periferik dopamin reseptör blokajına bağlı geliştiği düşünülmektedir (4). NMS, ilaç kullanımından hemen sonra görülebileceği gibi, belirtilerin daha geç gözleendiği olgularda da bildirilmiştir (5). Özellikle parenteral antipsikotik ilaç uygulamalarında artmış bir risk söz konusudur. Belirtiler antipsikotik ilaç enjeksiyonunu takiben genellikle 24 ile 72 saat arasında gelişip, tedavi edilmezse 14 gün sürebilmektedir (6,7). Yetersiz beslenme ve sıvı alımı, elektrolit bozuklukları, anemi, zeka geriliği, travmatik beyin hasarının olması, antipsikotik ilaçların yüksek dozda başlanması, hızlı doz artışı ve çok sayıda ilacın birlikte kullanılması gibi durumlar NMS gelişimi için risk etmeni olarak bildirilmiştir (8-10). NMS tanılı olgularda ölüm oranı yüksek olup, %10 civarında görülebilmektedir (7,9). NMS, çoğunlukla haloperidol ve flufenazin gibi tipik antipsikotik ilaç kullanımı sonrasında gözlenmekle birlikte, atipik antipsikotik ilaçların kullanımı sonrası gelişen NMS tanılı olgular da bildirilmiştir (8). Bu çalışmalarda ayırıcı tanıda güçlüklerle yol açabilen yüksek ateş, serum CPK yüksekliği ya da kas rijiditesinin izlenmediği atipik özelliklere sahip NMS durumundan söz edilmesi dikkat çekicidir (11,12). Klinik tablonun iyileşmesi ve komplikasyon gelişmemesi için erken tanı ve uygun tedavi gereklidir (13). Erken müdahale ile hastaların çoğunluğu herhangi bir sekel kalmadan iyileşse de bazı hastalarda hipoksiye ikincil bilişsel komplikasyonlar gelişebilmektedir (14). NMS gelişmesini önlemek için özellikle yeterli sıvı ve besin alımı olmayan, kas kitlesi azalmış hastalarda

antipsikotik ilaçların daha dikkatli seçimi ve doz artırımı yapılırken dikkatli olunması önem arz etmektedir. Bu çalışmada büyüme hormonu eksikliği sonucu yaşlılarına göre daha kısa boy, daha az gelişmiş kaslar ve vücut kitlesinde azalma ile karakterize dwarfism tanılı bir olguda, yeterli sıvı ve besin alımı olmadığı bir dönemde uygulanan antipsikotik ilaç tedavisi sonrası gelişen NMS sunulmuştur. Ulaşabildiğimiz kadarı ile bugüne değin dwarfism tanılı bir olguda NMS bildirilmemiştir. Çalışmamızdaki olguda yaygın kas rijiditesine rağmen, serum CPK'nın beklenen seviyelere ulaşmadığı atipik özellikler sergileyen NMS klinik görünümü, ayırıcı tanısı literatür bulguları ışığında tartışılarak, mevcut literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşında, kadın, bekar, ev hanımı hasta ailesi ile birlikte kırsal bölgede yaşıyor. Son 10 gündür kendi kendine konuşma, kulağına sesler gelmesi, yeme, içme reddi, uykusuzluk yakınmaları ile dış merkez acil servisine getirilen hastanın üç hafta önce mide kanseri nedeni ile babasını kaybettiği öğrenildi. Babasının cenazesi sırasında oldukça sessiz olduğu, kimse ile konuşmadığı belirtilen hastanın daha sonra iştahının azaldığı ve buna bağlı olarak yaklaşık bir hafta boyunca besin, sıvı alımını kısıtladığı yakınları tarafından ifade edildi. Bu nedenle acil servise yakınları tarafından götürülen hastaya hidrasyon uygulanması, sıvı ve besin alımı sağlanmasına rağmen, hastada içe kapanma, sözel iletişim kurmama, '*Sus, cevap verme, yeme, içme*' şeklinde emir veren sesler duyma, yakınlarının kendisine zarar vereceği düşünceleri, öfke hali ve saldırganlık olması üzerine ailesi tarafından yeniden acil servise götürülen hastaya psikiyatri konsültasyonu sonrası haloperidol 5 mg/gün, klorpromazin 25 mg/gün, biperiden 5 mg/gün kas içi enjeksiyon ve mirtazapin 15 mg/gün tedavisi önerilmiş. Ardışık 3 gün tedavisi uygulanan hastanın 3.günden sonra psikiyatrik belirtileri azalmış olmasına rağmen, ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı, kaslarında katılık ve buna bağlı hareket kısıtlılığı gelişmiş. Bu belirtiler nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirilen hastanın ilk

değerlendirilmesi sırasında Coronavirüs-19 hastalığı (Covid-19) polimerize zincir reaksiyonu (PCR) testi sonucu negatif raporlanmış. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)'sinin Covid-19 pnömonisi ile uyumlu tutulum olmadığı gözlenmiş. Genel durum bozukluğu olan hastanın iç hastalıkları bölümüne ayırıcı tanı ve tedavi amacıyla yatışına karar verilmiş. Hastanın yatışında yapılan laboratuvar tetkiklerinde WBC  $22 \cdot 10^3$  u/L, PLT  $38 \cdot 10^3$  u/L, Glukoz 264 mg/dL, BUN 37 mg/dL, Üre 78.7 mg/dL, LDH 314 u/L, Na 161 mmol/L, Cl 126,4 mmol/L, serum CPK 130 U/L sonuçları gözlenen hasta hematoloji, enfeksiyon hastalıkları, nöroloji ve psikiyatri branşlarının bulunduğu bir merkeze sevkine karar verilmiştir. Hastanemize sevki sonrası iç hastalıkları bölümüne yatışı gerçekleştirilen hasta, yatışının birinci gününde tarafımıza yüksek ateş ve bilinç bozukluğu açısından değerlendirilmesi için konsülte edilmiştir. Tarafımızca yerinde değerlendirilen hastanın ek tıbbi hastalığı, kronik ilaç kullanımı ve sigara, alkol, madde kullanımı, kendisinde ya da ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığı yakınlarından öğrenilmiştir.

Ruhsal durum muayenesinde; odaya girildiğinde yatağında yatıyor olan, Pectus Carinatumu olduğu gözlenen, boyu 120 cm, kilosu 35 kg olan cüce görünümlü kadın hastanın çenesini sıkmasına bağlı olduğu ifade edilen ağız kenarında kurumuş kan mevcuttu. Bilinç uykuya meyilli; yer, zaman ve kişi oryantasyonu ve kooperasyonu bozuk olarak değerlendirildi. Hastanın görüşmeye istekli olmadığı, sözel uyararla kısa süreli göz teması kurduğu izlendi. Dikkat ve bellek muayenesi kooperasyon bozukluğu nedeniyle tamamlanamadı. Ses tonu düşük, konuşma hızı ve miktarı azalmıştı. Affekti künttü, duygudurumu değerlendirilemedi. Düşünce akışı yavaşlamıştı ve sorulan sorulara amaca uygun olmayan, kısa yanıtlar verdiği gözlendi. Çağrışımlarda gevşeklik mevcuttu. Soyut düşünce, muhakeme, düşünce içeriği ve algı muayenesi sırasında hastanın koopere olamadığı izlendi. Nörolojik muayenesinde gözler spontan açık, direkt ve indirekt ışık refleksi her iki gözde pozitif, göz hareketleri değerlendirmek için koopere olamadığı saptandı. Fasial asimetri yoktu.

İstemli ve amaçlı ekstremitte hareketi izlenmedi. Bilateral üst ve alt ekstremitede kurşun boru tarzı rijiditesi mevcuttu. Babinski bilateral lakayttı. Genel vücut rijiditesi nedeniyle meningeal irritasyon bulguları değerlendirilemedi. Hastanın ateşinin 37.5-38 derece aralığında, kan basıncının 80/60 mmHg, nabız 128-110/dk arasında, parmak ucu pulsmetre ile ölçülen oksijensiz saturasyonun % 98-99 aralığında seyrettiği gözlemlendi. Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) ayırıcı tanısı açısından göz hastalıkları uzmanı tarafınca yapılan göz muayenesinden bilateral katarakt mevcut olduğu, fundus değerlendirmesinde görülebildiği kadarıyla papil ödem olmadığı, optik diskler doğal görünümde ve retina yatışık olduğu öğrenildi.

Hastanemizde yapılan Covid-19 PCR testi pozitif sonuçlanan hastanın, tekrarlanan toraks BT'sinde Covid-19 pnömonisine uyumlu tutulum saptanmadı. Rutin laboratuvar değerlerinde WBC  $22 \times 10^3$  u/L, Glukoz 113 mg/dl, Üre 44 mg/dL, Kreatinin 0,43 mg/dL, LDH 490 u/L, Na 159 mmol/L, Cl 124 mmol/L, CRP 8,18 mg/L, Ferritin 602,69 ng/mL, serbest T3 <1,50 pg/mL, serbest T4 0,54 ng/dL, TSH 0,41 uIU/mL, kortizol 58.8, serum CPK 304 u/L olduğu gözlemlendi. Beyin BT görüntülemesinde yaşa göre uyumsuz kortikal atrofi ve ılımlı hidrosefalisinin olduğu, akut patolojik bulgu izlenmediği rapor edildi. Kontrastlı Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Beyin Diffüzyon MRG'si normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir.

Antipsikotik ilacın parenteral uygulaması sonrası başlayan yüksek ateş, bilinç durumunda değişiklik, vücutta yaygın rijidite, aşırı terleme bulguları vakanın NMS olabileceğini düşündürmüş olup, antipsikotik ilaçların kesilmesi, vital bulguların sık takibinin yapılması, ayırıcı tanılar için gerekli tetkiklerin yapılıp, ilgili bölümlere konsültasyonu, günlük CPK takibi önerilerek sürecin takibine başlanmıştır.

Hastanın izlemi 2. gün yoğun bakımda yapılmaya başlanmış, tedavisi bromokriptin  $2 \times 1,25$  mg/gün ilk gün, sonrasında  $2 \times 2,5$  mg/gün olacak şekilde tarafımızca önerilmiştir.

Covid 19 PCR pozitifliği için favipiravir 2\*1600 mg/gün yükleme, 2\*600 mg/gün idame ve enoksaparin 0,4 mg/gün subkutan enjeksiyon tedavisi uygun protokollerde başlanmıştır. Lökositoz ve CRP yksekligi nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle ampirik tedavi olarak seftriakson 2x2 gr/gün intravenöz(IV) , vankomisin 4x500 mg/gün IV başlanmıştır. Ek olarak IV sıvı, antipiretik tedavi alan, yakın vital takibi devam eden hastanın yatışının 3. gününde yoğun bakım ihtiyacının ortadan kalkması sonucu iç hastalıkları servisine devredilmiştir. Sekiz gün serviste takip edilen hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi, psikiyatrik tablosunun remisyona girmesi üzerine tüm ilaçları kesilerek, yürüme güçlüğü dışında yakınması olmayan hasta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümüne kontrole gelmesi önerilerek kısmi salah halinde taburcu edilmiştir. Halen ayaktan tedavi birimimizde takip edilen hastanın psikiyatrik muayenesinde patolojik bulgu mevcut değildir.

## **TARTIřMA**

NMS için geliştirilen hlihazırda pek çok tanı ölçütü mevcuttur. Bunlar arasında Nierenberg ve arkadaşları tarafından oluşturulan ölçütlerin en sık kullanılan ve diğer tanı ölçütlerine göre en az sınırlayıcı olması nedeniyle olgumuzun tanısını koymamız için tercih edilmiştir. Nierenberg NMS tanı ltleri zorunlu, major ve minor olarak üç gruba ayrılır. (Tablo 1). Tanı için 4 major ölçüt veya 3 major, 3 minor ölçüt yeterlidir (15).

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

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

Olgumuz ile ilgili alınan hastalık öyküsünden stresli bir yaşam olayı sonrası gelişen hızlı başlangıçlı psikotik tablo kısa psikotik bozukluk tanısını koydurmuştur. Tedavi olarak parenteral birinci kuşak antipsikotik uygulanması sonrasında yüksek ateş, bilinç durumunda değişiklik, rijidite ve otonomik disregülasyon gelişmesi NMS tanısını düşündürmekle birlikte, mevcut tabloya neden olabilecek çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklar, madde ve ilaçla ilişkili diğer durumlardan ayırt edilmesi gerekmektedir.

Ayırıcı tanıda ani başlangıç ve psikiyatrik tedavi sonrası gelişmiş olması nedeniyle önce diğer ilaç veya madde kullanımına ilişkin durumlar düşünülmüştür. Serotonin sendromu, NMS ile en çok karışabilecek psikiyatrik acillerden biri olmakla birlikte, bu sendroma yol açacak düzeyde serotonerjik ilaç kullanmamış olması, titreme, hiperrefleksi, hiperkinezi, myoklonus, ataksi ve gastrointestinal semptomların olmaması nedeni ile bu tanı dışlanmıştır. Klinik tablosu NMS ile çok benzeyen malign hipertermi, halojen anestezisi veya süksinilkolin uygulanması sırasında ortaya çıkan otozomal dominant geçişli genetik bir bozukluktur. Fakat hastalığa dair aile hikayesi ve tabloya yol açacak ilaçların kullanımının olmaması nedeniyle hastamızda malign hipertermi düşünülmemiştir (16). Antikolinerjik sendromda; aşırı dozda antikolinerjik etkili ilaç kullanımı sonrası gelişen varsanılar, ateş, ağız kuruluğu, ileus ve diğer antikolinerjik belirtilerle seyreden NMS ile karıştırılabilen bir diğer tablodur. Vakada terleme ve rijiditenin olması, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmaması, yaygın antikolinerjik belirtiler olmaması nedeni ile bu tanı dışlanmıştır (17). Lityum intoksikasyonu da NMS ile benzer bir klinik tabloya neden olmakla birlikte hastanın lityum kullanımı olmaması nedeniyle ayırıcı tanıları arasına eklenmemiştir.

Nörolojik hastalıklardan ayırt edilebilmesi amacıyla nöroloji tarafından değerlendirilen hastada NMS ile benzer tablolara neden olabilecek Parkinson hastalığı, çoğul sistem atrofisi (Shy-Drager sendromu), epilepsi, beyin damar hastalığı, beyinde yer kaplayan lezyonlar, serebral vaskülit, kafa travması anamnez ve nörogörüntüleme ile dışlanmıştır.



Nörolojik hadiselerden biri olan ve NMS'i taklit eden merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları ayırıcı tanıda üzerinde durulan bir diğer önemli başlık olmuştur. MSS enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında ayırıcı nörogörüntülemesi, lomber ponksiyon(LP) ve elektroensefalografi (EEG) tetkiki önemlidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikinde protein ve hücre sayısının yüksekliği MSS enfeksiyonları lehine yorumlanırken, bu bulguların normal olması NMS lehine değerlendirilmektedir (18). Mevcut olguda LP ve EEG pandemi koşulları nedeniyle yapılamamış olmakla birlikte nörogörüntülemesinde ve nörolojik muayenesinde MSS enfeksiyonları lehine bulgu saptanmamış olup, hastanın bromokriptine dramatik yanıt vermesi olgunun NMS olarak değerlendirilebileceği kanısını güçlendirmiştir.

Metabolik olarak hipertiroidizm, hipokalsemi, hipomagnezemi, feokromasitoma gibi tablolarla klinik görünüm benzerliği, laboratuvar tetkikleri ile ayırt edilmiştir. Olgumuzun laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum (Na) seviyesinin yüksek olduğu izlenmiştir. Serum Na düzeyinin 145 mmol/L'nin üzerinde olması hipernatremi olarak tanımlanır (19). Az su tüketmek, ishal ya da kusma nedeniyle aşırı sıvı kaybı, bazı ilaçlar veya aşırı tuz tüketimi hipernatremiye neden olabilir. Hipernatremi esas olarak bir su dengesi bozukluğudur. Hipernatremisi olan olgularda genellikle hipovolemiye bağlı susuzluk hissi, bulantı, kusma, hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı, halsizlik, mukozalarda kuruluk, bozulmuş turgor ve daha ciddi durumlarda bilinç düzeyinde bozulma gibi belirtiler görülebilir (19). Olgumuzda sıvı alımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen akut hipernatremi klinik görünüm üzerinde etkili olabilir. Ancak, mevcut durumun sadece hipernatremi ile açıklanması mümkün olmamıştır. Ayrıca olgumuzda hipernatremi belirtileri olan belirgin susuzluk hissi, baş ağrısı, bulantı ve kusmanın izlenmemiş olması ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken durumlar olarak değerlendirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklardan; deliryum, katatonik özellikli depresyon/mani, katatonik şizofreni/psikoz ile klinik NMS den daha uyumlu olmadığından ayırıcı tanıda düşünülmemiştir. Malign katatoni, prodromal dönemin kısa olması, rijiditenin intermittant olması, ajitasyonun daha şiddetli olması ve yıkıcı davranışın daha yaygın olması ile NMS'den ayrılır. NMS'den ayırt etmenin oldukça güç olduğu antipsikotik ilaç kullanımına bağlı katatoni, ateş yüksekliği, lökositozun olması ve otonomik disfonksiyonun görülmesi ile dışlanmıştır (18,20).

Sıcak çarpması, antipsikotik kullanımına bağlı olarak ısı regülasyonunun bozulması nedeniyle vakamızda görülebilecek bir tablo olmasına rağmen cildin ıslak olması ve kas tonusunun artması ile ekarte edilmiştir. Akut intermittan porfiriya, sistemik lupus eritematozus, tetanus, botulizm diğer NMS benzeri kliniğe yol açan hastalıklar olmakla birlikte anamnezde bunlara ait ipucu olmaması nedeniyle olgumuz ayırıcı tanısında yer almamışlardır (16).

Covid-19 nörolojik tutulumu ayırıcı tanıda yer alan güncel ve önemli başlıklardan biri olmuştur. Hastada ilk başvuruda Covid-19 PCR negatifliği mevcutken, takiplerde pozitiflik gözlenmiştir. Olgunun kalabalık cenaze ortamına katılımı, sık acil servise başvurusu ve hastane kontaminasyonu olması nedeniyle bulaş olmuş olabileceği düşünülmüştür. Ancak, hastada Covid-19 bulguları gözlenmemesi, toraks BT'de tutulum olmaması nedeniyle Covid-19 pnömonisi düşünülmemiştir. Covid-19'a bağlı nörolojik tutulum açısından literatürde en sık nörolojik belirtilerin baş ağrısı, baş dönmesi olduğu, en sık periferik belirtinin anosmi olduğu, inme, gullian barre sendromu, polinöropati/myopati gibi nörolojik hastalıklara yol açabildiğinin rapor edildiği gözlenmiştir (21). Hastamızın belirtilerinin NMS'den daha iyi açıklayacak Covid-19'a bağlı nörolojik tutulum bilgisine literatürde rastlanmamış olup, nörolojik bir sekelin gelişmemesi, tablonun destek tedavisi ve bromokriptin ile düzelmesi nedeniyle bu tanıdan uzaklaşmıştır. Covid-19 tedavisi sırasında gelişen NMS vakaları da bildirilmiş olmakla birlikte, hastamızın NMS düşündürülen semptomları Covid-19 tedavisinden önce başlamıştır (22). Ancak, yine de ilk Covid-19 PCR testi negatif olan hastanın kısa bir süre sonra

hastanemizdeki uygulanan Covid-19 PCR testinin pozitif olarak sonuçlanması dikkate değerdir. Ayrıca minör enfeksiyonların NMS'ye yatkınlaştırıcı faktör olduğu bilgisi hastadaki Covid-19 PCR pozitifliğinin NMS gelişimine katkısına ışık tutabilecek bir diğer bakış açısı olabilir. Ancak, bu konuda daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut hali ile en çok NMS ile uyumlu olduğu düşünülen olgunun serum CPK seviyeleri 1. Gün; 130 u/L, 3. Gün 146 u/L, 4. Gün 186 u/L, 5. Gün 304 u/L, 7. Gün 142 u/L değerleri seyretmiş olup, taburculuğunda normal sınırlara inmiştir. Rijiditeye bağlı serum CPK yüksekliği, literatürdeki örneklerin aksine olgumuzda beklenen düzeylere çıkmamış olup, bunun nedeni olarak dwarfizm tanılı hastada cücelik ve kas kütlesi azlığı düşünülmüştür. Fakat çocuklardaki NMS tablolarında da serum CPK yüksekliklerinin beklenen seviyelere çıkabildiği olgu sunumlarında gözlenmiştir (23). Yine yüksek ateş ve/veya kas rijiditenin izlenmediği atipik özellikli NMS olgularının olduğu çalışmalar da mevcuttur (24,25). Vakamızda mevcut bulgular NMS tanı kriterlerini karşılamış olup, rijidite mevcut olmasına rağmen serum CPK yüksekliğinin beklenen seviyelerde olmaması atipik bir seyir olarak vurgulamak istediğimiz vakamızın bir diğer özelliğidir.

NMS nadir görülen ancak, ölümcül tıbbi komplikasyonlara neden olabilen bir sendromdur. Ölüm nedeni daha çok komplikasyonlardır (20). Bu komplikasyonlar arasında beyin hasarı, otonomik instabilite, rabdomiyolize bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği, mobilizasyondaki azalmaya bağlı pulmoner tromboembolizm, aspirasyon pnömonisi, ateş yüksekliğine bağlı ortaya çıkan nöbetler, aritmiler, yaygın damar içi pıhtılaşma ve solunum yetmezliği yer almaktadır (26,27). NMS mortalite oranı %4-20 arasında olup böbrek yetmezliği gelişirse oran %50'ye çıkmaktadır (28,29). NMS sonrasında psikiyatrik ve nörolojik sekeller kalıcı olarak ortaya çıkabilir. Bunlar arasında serebellar dejenerasyon, parkinsonizm, persistent miyoklonus, demiyelinizan periferik polinöropati, amnestik sendrom, nörobilişsel bozukluklar, ağır bilişsel bozukluk, major depresyon, intihar düşüncesi ve girişiminde artış sayılabilir. Ayrıca

NMS öncesinde var olan psikotik belirtilerde kötüleşme de izlenebilir (30). Olgumuz yoğun bakım şartları altında multidisipliner yaklaşımla takip edilmiş olup, herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

NMS'un başlangıcından 2-3 hafta sonra, hastanın izlemi sağlanarak, tekrar düşük dozda düşük potanslı bir antipsikotik ilaç başlanabilir. NMS öncesi uygulanana eş değer antipsikotik ilacın tekrar başlanması durumunda %80 olasılıkla NMS'nin tekrarladığı görülmüştür. Fakat hastaya daha düşük potensli bir antipsikotik veya başlangıçtaki antipsikotik ilacın düşük dozları başlanırsa NMS tekrarlama oranı %10 olarak gözlenmiştir (30). Hastamızın NMS tablosu iyileştikten sonra yapılan ruhsal durum muayenesinde psikotik bulguların olmaması nedeniyle yeniden antipsikotik başlamamış olup, yakın poliklinik takibine alınmıştır.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak, NMS ölümcül ve ani gelişen bir tablodur. Klinisyenin her zaman için hızlı tanı koyması ve erken müdahale etmesinin önemi çok açıktır. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi kas kitlesi düşük, sıvı alımı kısıtlanmış bireylerde antipsikotik ilaç kullanımında çok daha dikkatli olunmalıdır ve bu hastaların psikiyatrik tedavilerinde yakın takip gereklidir.

## **BİLDİRİMLER**

**Etik Onay:** Olgu yazımı öncesi hastanın ailesinden aydınlatılmış imzalı onam alınmış, hastanın tedavi gördüğü birimdeki klinisyenlerin olgu yazımı öncesi bilgilendirilmesi sağlanmıştır.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması yoktur.

**Finansman:** Finansal destek yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: A brief review. *Hosp Physician*, 2002; 38:58-63.
2. Rod Nidzicy RL, Keyser DL. Neurologic complications of drugs; neuroleptic malignant syndrome. *The interface of psychiatry and neurology. Psychiatric Clin North Am*, 1992;2:498-503.
3. Altınyazar V. Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry*, 2010; 2(4):532–571.
4. Kornhuber J, Weller M. Neuroleptic malignant syndrome. *Curr Opin Neurol*, 1994;7(4):353-357.
5. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology Bull*, 1988; 24:25-29.
6. 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):1143-1144.
7. İşeri P, Selekler M. Nöroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2005; 1(5):39-42.
8. Langan J, Martin D, Shajahan P, Smith DJ. Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry*, 2012; 12:214, Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-214>
9. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 2007; 164:870-876.
10. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*, 1998; 44:748-54.
11. Onur ÖŞ, Maner AF, Kızılkale H, Çetinkaya Ö. Klozapine bağlı olası bir nöroleptik malign sendrom olgusu. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2016; 32(2):111-114, Doi: <https://doi.org/10.5222/otd.2016.1049>.
12. Sarıtaş TB, Çankaya B, Yosunkaya A. Olanzapine bağlı gelişen nöroleptik malign sendrom. *Türk J Anaesth Reanim*, 2014; 42: 288-91, Doi: <https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.46704>

13. Yumru M, Savaş HA, Cansel N. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2006; 16: 31-34.
14. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. Psychiatr Serv, 1998; 49:1163–1172.
15. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Sivestri G. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharmacol Ther, 1991; 50:580-586.
16. Baltacıoğlu M, Hocaoğlu Ç. Nöroleptik malign sendrom nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. J Contemporary Medicine, 2019; 9(4):424-431, Doi: [https://doi.org/ 10.16899/jcm.613358](https://doi.org/10.16899/jcm.613358)
17. Tse L, Barr A, Scarapicchia V, Rodriguez FV. Neuroleptic malignant syndrome: A review from a clinically oriented perspective. Curr Neuropharmacology, 2015; 13:395-406, Doi: [https://doi.org/ 10.2174/1570159x13999150424113345](https://doi.org/10.2174/1570159x13999150424113345)
18. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. Asian J Psychiatr, 2017; 29:106-109, Doi: [https://doi.org/ 10.1016/j.ajp.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.05.004)
19. Eren Z. Sodyum dengesi bozuklukları: hiponatremi-hipernatremi. Yoğun Bakım Dergisi, 2018;12(1):18-30.
20. Arkonaç O, Erkoç Ş. Nöroleptik malign sendromu. Düşünen Adam Dergisi, 1988; 2:1: 36-41.
21. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand, 2020;142(1):14-22, Doi: [https://doi.org/ 10.1111/ane.13266](https://doi.org/10.1111/ane.13266)
22. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. Am J Emerg Med, 2020;38(10):2243.e1-2243.e3. Doi: [https://doi.org/ 10.1016/j.ajem.2020.05.042](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.042)
23. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. Mental retardasyonu olan iki kardeşte nöroleptikmalign sendrom. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2004; 14(3):150-153.
24. Vellekkatt F, Kuppili PP, Bharadwaj B, Menon V. Atypical. neuroleptic malignant syndrome—a case report. Asian J Psychiatr, 2019;43:7–8, Doi: [https://doi.org/ 10.1016/j.ajp.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.04.007)

25. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018;20(1):17r02185, Doi: <https://doi.org/10.4088/PCC.17r02185>.
26. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*, 2016;50(11):973–981, Doi: <https://doi.org/10.1177/1060028016657553>
27. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*, 2016; 24(1):97–103, Doi: <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0162-5>
28. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1989; 50:18-25.
29. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*, 2003; 169:439-42.
30. Labuda A, Cullen N. Brain injury following neuroleptic malignant syndrome: case report and review of the literature. *Brain Inj*, 2006; 20: 775-778.