



The Role of Atypical Antipsychotics in Neuroleptic Malignant Syndrome: Report of Two Cases and Review of the Literature

Nöroleptik Malign Sendromda Atipik Antipsikotiklerin Rolü:
İki Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Nurettin Özgür Doğan

Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine

ABSTRACT

Introduction: Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially fatal reaction to an antipsychotic drug. The main features of NMS are muscle rigidity and hyperthermia that may be accompanied by other extrapyramidal effects, autonomic instability, and mental status changes. NMS is thought to occur more frequently with typical antipsychotics than with atypical or low-potency antipsychotics.

Case Report: Two cases with NMS were reported in this manuscript, which were previously treated with quetiapine and clozapine regimens for schizophrenia and acute psychosis. Both of the cases had prominent fever and muscular rigidity. One of the patients presented with syncope to the emergency department; the other patient had significant alterations in mental status. Differential diagnosis with other infectious and neurological diseases, including stroke and meningitis, was conducted. Both of the cases survived with standard supportive care, and none of them required dantrolene.

Conclusion: Due to the widespread use of atypical agents in treatment regimens, the syndrome tends to occur with atypical antipsychotic drugs much more often.

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, altered mental status, emergency department

Received: 02.09.2013 **Accepted:** 13.10.2013

ÖZET

Giriş: Bu olgu sunumlarında, şizofreni ve akut psikoz nedenleriyle daha öncesinde ketiapin ve klozapin ile tedavi edilmekteyken NMS gelişen iki vaka anlatılmaktadır. Her iki olguda da belirgin ateş ve kas rijiditesi izlenmiştir. Hastalardan biri acil servise senkop sonrasında başvurmuş, diğer olguda ise ciddi mental durum değişikliği saptanmıştır. Hastalarda, içinde inme ve menenjitin de bulunduğu bir grup infeksiyöz ve nörolojik hastalıktan ayırıcı tanı yapılmıştır. Hastaların ikisi de standart destekleyici tedavi ile hayatta kalmışlar ve dantrolen tedavisi uygulanmamıştır.

Olgu Sunumu: Bu olgu sunumlarında, şizofreni ve akut psikoz nedenleriyle daha öncesinde ketiapin ve klozapin ile tedavi edilmekteyken NMS gelişen iki vaka anlatılmaktadır. Her iki olguda da belirgin ateş ve kas rijiditesi izlenmiştir. Hastalardan biri acil servise senkop sonrasında başvurmuş, diğer olguda ise ciddi mental durum değişikliği saptanmıştır. Hastalarda, içinde inme ve menenjitin de bulunduğu bir grup infeksiyöz ve nörolojik hastalıktan ayırıcı tanı yapılmıştır. Hastaların ikisi de standart destekleyici tedavi ile hayatta kalmışlar ve dantrolen tedavisi uygulanmamıştır.

Sonuç: Tedavi rejimlerinde atipik ajanların yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte, nöroleptik malign sendromun atipik antipsikotiklerle de görülme eğilimi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, bilinç değişikliği, acil servis

Geliş Tarihi: 02.09.2013 **Kabul Tarihi:** 13.10.2013

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS); antipsikotik ilaçlarla tedavi sırasında karşılaşılan, nadir görülen, fakat hayatı tehdit edebilen bir idiosenkratik ilaç reaksiyonudur (1-3). İlk defa 1960'lı yıllarda tanımlanmış olan sendrom için geliştirilen sınıflama sistemlerine göre; ateş, kas rijiditesi, otonomik instabilite ve bilinç bulanıklığı önde gelen tanı kriterleri arasında yer almaktadır.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Nurettin Özgür Doğan, Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine.
Phone: +90 532 744 16 44 E-mail: nurettinozgurdogan@gmail.com

©Copyright 2014 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2014 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

Bunun yanı sıra; akinezi, tremor, dispne, taşikardi, değişken kan basıncı ve kas yıkımının bulgusu olarak kreatin kinaz (CK) artışına da rastlanmaktadır (4).

Sendromun patofizyolojisiyle ilgili olarak en çok kabul gören teori dopaminerjik reseptör blokajıdır. Reseptör blokajı ile kas rijiditesi, tremor ve hipertermi tetiklenmektedir (5). Caroff'un 1980 yılında yazmış olduğu makale ile tanı kriterleri daha net olarak tanımlanan sendromun; tipik antipsikotiklerle %0,02–2,44 oranında, atipik antipsikotiklerle %0,01–0,02 oranında geliştiği düşünülmektedir (3, 6, 7). Bu durum, tipik antipsikotiklerin dopamin reseptörlerini (D₂) doğrudan inhibe etmesi, atipik antipsikotiklerin ise dopaminerjik reseptörlerden çok serotoninerjik reseptörlere afinitesi olması ile açıklanmaktadır (5).

NMS her ne kadar tipik antipsikotik tedavisi altındaki hastalarda daha çok karşılaşılan bir tablo olsa da, günümüzde atipik antipsikotik kullanımının yaygınlaşmasıyla bu hastalarda da sıkça rapor edilmeye başlanmıştır. Burada atipik ajanların kullanımına bağlı gelişen iki NMS olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumları

Olgu 1

32 yaşında erkek hasta acil servise birkaç günden beri olan ajitasyon, vücutta kasılma ve bilinç bulanıklığı şikayetleriyle başvurdu. Hasta öncesinde derin beyin stimülasyonu uygulanmış olan bir Parkinson hastasıydı. Parkinson hastalığı için levodopa – benzerazid kombinasyonunu birkaç gün öncesine kadar düzenli kullanmaktaydı, fakat ilaçları son günlerde kendi isteğiyle azaltmıştı. Bir hafta öncesinde ajitasyon şikayetiyle gittiği poliklinikte akut psikoz

tanısıyla, günde 3 kez 150 mg dozunda ketiapin başlanan hastanın şikayetleri, bu ilacı kullanmasıyla birlikte şiddetlenmişti.

Hastanın fizik muayenesinde ateşi 38,9 °C, arteryel tansiyonu 140/80 mm Hg, nabızı 110/dk, solunum sayısı 24/dk olarak saptandı. Konfüze olan hastanın Glasgow Koma Skoru 13 olarak hesaplandı. Nörolojik muayenesinde ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları yoktu, motor ve duyu defisiti yoktu. Kraniyal sinir muayenesi doğaldı, istemsiz tremoru ve kas rijiditesi mevcuttu. Hastada fizik muayene sonuçlarına göre belirgin bir infeksiyon odağı saptanmadı.

Laboratuvar sonuçlarında lökosit sayısı 16,300/mm³, sodyum düzeyi 150 mEq/l, kreatinin düzeyi 1,79 ve kreatin kinaz düzeyi 325 U/l olarak saptandı. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri, hemostaz testleri ve diğer elektrolit değerleri normal sınırlardaydı. Çekilen kontrastsız beyin tomografisi sonucunda ödem, kitle, kanama veya infarkt saptanmadı; posteroanterior akciğer grafisinde infiltrasyon saptanmadı; idrar tetkikinde infeksiyon belirtisine rastlanmadı. Lomber ponksiyon incelemesinde kanama veya infeksiyona rastlanmadı.

Takibinde bilinç bulanıklığı derinleşen, kas tremoru artan hastanın kreatin kinaz değerleri 766 U/l olarak saptandı, sıvı tedavisiyle birlikte kreatinin düzeyi 1,33'e geriledi, fakat kontrol CK değeri 1850 U/l olarak geldi. Agresif sıvı resusitasyonu ve dış soğutma uygulanan hasta nöroleptik malign sendrom tanısıyla yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Dantrolen tedavisi uygulanması düşünülmüdü. Hastada antiparkinson ilaçların kesilmesiyle birlikte ketiapin kullanımının NMS'yi tetiklemiş olduğu düşünüldü. Yoğun bakım ünitesinde de idame sıvı tedavisine devam edilen ve Parkinson hastalığına bağlı kullandığı ilaçları tekrar başlanan hastanın ateşi birinci

Tablo 1. Nöroleptik malign sendrom tanı kriterleri ve iki hastanın kriterleri karşılama oranları

	Caroff ve Mann Kriterleri ⁸		Levenson Kriterleri ⁹		Amerikan Psikiyatri Birliği ¹⁰				
	H.1	H.2	H.1	H.2	H.1	H.2			
Majör	Ateş > 38°C	+	+	Ateş	+	+	Ateş	+	+
	Kas rijiditesi	+	+	Kas rijiditesi	+	+	Kas rijiditesi	+	+
				CK yüksekliği	+	+			
Minör	Taşikardi	+	+	Taşikardi	+	+	Taşikardi	+	+
	Bilinç değişikliği	+	+	Takipne	+	+	Tremor	+	-
	Anormal kan basıncı	-	+	Anormal kan basıncı	-	+	Labil kan basıncı	-	+
	Takipne veya hipoksi	+	+	Lökositoz	+	+	Disfaji	-	-
	Diaforez	+	+	Diaforez	+	+	Diaforez	+	+
	Tremor	+	-	Bilinç değişikliği	+	+	Bilinç değişikliği	+	+
	İnkontinans	-	+				İnkontinans	-	+
	CK yüksekliği	+	+				Mutizm	-	-
	Lökositoz	+	+				Lökositoz	+	+
	Metabolik asidoz	-	-				CK yüksekliği	+	+
Tanı	2 majör + 4 minör kriter		3 majör veya 2 majör + 2 minör kriter		2 majör + 4 minör kriter				

H.1: Birinci hasta, H.2: İkinci hasta, CK: Kreatin kinaz

günün sonunda geriledi ve komplikasyon olmaksızın 10. günün sonunda önerilerle taburcu edildi. Olgunun taşıdığı tanısal kriterler Tablo 1'de sunuldu.

Olgu 2

55 yaşında erkek hasta, dış merkezden senkop sonrasında ambulans eşliğinde acil servise başvurdu. Hastanın öncesine ait bilinen şizofreni tanısı vardı ve 4 yıldan beri 300 mg/gün dozunda klozapin tedavisi almaktaydı. Son zamanlarda ilaç değişikliği yapılmamıştı. Hasta aynı gün dış merkeze ateş şikâyetiyle başvurmuş, poliklinik sırasında beklemekteyken senkop geçirerek idrar inkontinansı olmuştu. Hastanın dış merkezde yapılan tetkiklerinde serum sodyum seviyesinin 112 mEq/l olması ve bilinç bulanıklığının devam etmesi nedeniyle menenjit düşünülmüş ve hipertonic sodyum infuzyonu başlanarak hastanemize yönlendirilmişti.

Geldiğinde konfüze olan hastanın ateşi 39,1 °C, arteriyel tansiyonu 150/100 mm Hg, nabızı 114/dk, solunum sayısı 22/dk olarak saptandı. Fizik muayenede ense sertliğine ve lateralize nörolojik bulguya rastlanmadı. Diğer sistem muayeneleri de doğaldı. Serum sodyum düzeyi 115 mEq/l olarak saptanan hastanın diğer elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Lökosit sayısı 14.700/mm³ olarak ölçüldü. Kontrastsız beyin tomografisinde özellik saptanmayan hastanın, lomber ponksiyonunda da patolojik bulguya rastlanmadı. Ateşi devam eden, muayenesinde hafif kas rijiditesi saptanan ve CK düzeyi 4300 U/l olarak gelen hastada nöroleptik malign sendrom düşünüldü ve hiponatremi buna bağlandı. İki saat sonra bakılan CK düzeyi 7400 U/l olan hastaya izotonik sıvı tedavisi ve dış soğutma uygulandı. Destek tedavisi sürdürülen hasta, yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve yatışının ikinci haftasında sorunsuz taburcu oldu. Olgunun taşıdığı tanısal kriterler Tablo 1'de sunuldu.

Tartışma

Yaklaşık 50 yıldan bu yana nöroleptik malign sendromda yaşanan tanısal güçlüklerin aşılmasıyla ilgili olarak çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde bu sınıflama sistemleri arasında en çok kabul görenler Caroff ve Mann (8), Levenson (9) ve Amerikan Psikiyatri Birliği (10) tarafından geliştirilen sınıflamalardır (Tablo 1). Bu sınıflamaların her üçünde de ateş ve kas rijiditesi majör kriterler olarak geçmektedir ve sendromun tanı alması için hastada tespit edilmeleri şarttır.

Hastalıkla ilgili yaygın kanı, tipik antipsikotiklerle tedavi altında sendromun gelişme şansının daha yüksek olduğudur (3, 8). Tipik antipsikotikler, dopaminerjik D₂ reseptörlerinin nigrostriatal bölgede inhibe ederek kas rijiditesine yol açarlar. Hastalıkta izlenen hipertermi ise hem varolan kas rijiditesinin metabolik bir sonucu olarak, hem de hipotalamik bölgedeki dopaminerjik blokaja bağlı gelişir (1). Bunun yanı sıra atipik antipsikotiklerin yakın zamanda klinik pratikte daha fazla kullanılabilir olması, sendromun bu ajanlarla da görülebileceğini göstermektedir.

Hastalığa tanısal yaklaşımda ilaç ve madde alımını içeren detaylı bir öykü ile ayrıntılı fizik muayeneye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrırcı tanının; içinde infeksiyonlar, serebrovasküler olaylar, nöbet, Parkinson

hastalığı, katatoni ve hepatik ensefalopatinin de bulunduğu geniş bir hastalık grubunun arasından yapılması gerekmektedir (5). Özellikle merkezi sinir sistemi infeksiyonların dışlanması için lomber ponksiyon uygulanması önemlidir. Bizim her iki hastamıza lomber ponksiyon yapıldı, bununla birlikte ilk hastada Parkinson hastalığının varlığı ve kullanmakta olduğu ilaçların kesilmiş olması ayrırcı tanıyı zorlaştırdı. NMS'de parkinsonizme benzer bulgular gelişmesine rağmen, hipertermi görülmemesi sendromun önceki adlarından birinin "Parkinsonizm-hiperpreksi sendromu" olmasını açıklamaktadır (4). Parkinson hastalığında da benzer şekilde rijiditeyle karşılaşılmasına rağmen, uygun tedavi altında levodopa kullanan hastalarda semptomların gelişmesi beklenmez. Literatürdeki örneklere benzer şekilde, ilk hastada levodopa'nın kesilmesi ve ardından ketiapin başlanması NMS'yi tetiklemişti.

Atipik antipsikotiklerle görülen sendromun tipik ajanlarla olan sendroma göre klinik olarak daha hafif seyretmesi ve kas rijiditesinin daha az belirgin olması nedeniyle, bu sendrom bazı kaynaklarda tip 2 veya atipik nöroleptik malign sendrom olarak da adlandırılmaktadır (7). Olgu sunumunda geçen her iki hasta da atipik ajan kullanmakta iken, ikinci olguda diğerine göre kas rijiditesi daha hafifti. Her iki hastada da, katlanarak artmaya devam eden CK düzeyleri tanı için yardımcı oldular. Carroll ve arkadaşları bu nedenle, atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS tablosunda CK düzeylerindeki artışın tanısal yaklaşımı kolaylaştıracağını savunmaktadırlar (7). CK düzeyleri hastalığa spesifik bir biyobelirteç olmasa da, özellikle şüpheli olgularda takip parametresi olarak değerli olabilir.

Olgu sunumundaki hastaların her ikisinde de elektrolit problemleri bulunmaktaydı. Literatürde, kesin nedeni tespit edilememekle birlikte karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hiponatremi, hipernatremi ve asidoz gelişebileceğinden bahseden yayınlar mevcuttur (2). Bu nedenle hastalarda vücut ısısının kontrolü kadar, sıvı elektrolit problemlerinin de düzeltilmesi önem taşımaktadır.

Detweiler ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları geriye dönük analizin sonuçlarına göre, tespit edilen 20 NMS olgusunun hepsinde etyolojik ajan olarak ketiapin tespit edilmiştir (3). Literatürde, ketiapine bağlı NMS olguları benzer şekilde sıkça bildirilmektedir (2, 3, 5). Detweiler ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre, yedi farklı sınıflama sisteminde yapılan tanısal uygunluk analizinde, vakaların tümünün tüm sınıflama kriterlerini içermediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu vakaların çoklu ilaç kullanmalarının ve diğer karıştırıcı faktörlerin sendromun tanısının konulmasını zorlaştırdığından bahsedilmektedir.

Hastalığın tedavisinde etiyolojik ajanın tespit edilerek kesilmesi anahtar basamağı oluşturmaktadır. Vücut ısısının kontrolü, uygun hidrasyon, elektrolit problemlerinin çözümü ve asidozun tedavisi; nöroleptik malign sendroma yaklaşımın temel hedeflerini oluşturmaktadır. Sıklıkla malign hipertermi tedavisinde kullanılmakta olan dantrolen ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Önerilen dantrolen dozu gerek duyulursa her 10 dakikada bir tekrarlanacak şekilde 2 mg/kg'dır (günlük maksimum doz 10 mg/kg) (1).

Dantrolen'in vücut sıcaklığını düşürüp, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırmak yoluyla kasları gevşeterek etki ettiği düşünülmektedir. Olgu sunumundaki hastaların her ikisinde de ateş kontrolü kısa süre içinde sağlanabildi; birinci hastada daha fazla izlenmekle birlikte kas rijiditesi daha azdı. Bu nedenlerle dantrolen uygulanması düşünülmeydi. Her iki hasta da, uygun intravenöz sıvı tedavisi ve destek tedaviye optimal yanıt vererek hastaneden taburcu oldu.

Sonuç

Nöroleptik malign sendrom yeni nesil antipsikotiklerle sıkça rastlanmayan, fakat tanınmadığı ve uygun tedavi sağlanmadığı takdirde ölümcül sonuçlara yol açabilen, ilaç dozu ve tedavi süresinden bağımsız gelişen bir reaksiyondur. Ateş, belirgin kas rijiditesi ve mental durum değişikliğiyle acil servise başvuran hastalarda antipsikotik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Atipik antipsikotiklerin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, bu ajanlarla izlenen NMS olgularında artış olacağı öngörülmektedir.

Hasta Onamı: Hastaların yazılı onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Peer review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Paul M, Michael SG, John S, Lenox RJ. An atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome: diagnostic dilemma in a critical care setting. *Respir Care* 2012; 57: 315-7.
2. Ergin M, Cander B, Girişgin AS, Koçak S, Acar T, Gül M. A serious side effect of antipsychotic therapy: Neuroleptic malignant syndrome. *JAEMCR* 2012; 3: 83-5. [\[CrossRef\]](#)
3. Detweiler MB, Sullivan K, Sharma TR, Kim KY, Detweiler JG. Case reports of neuroleptic malignant syndrome in context of quetiapine use. *Psychiatr Q* 2013; doi: 10.1007/s11126-013-9264-4 [\[CrossRef\]](#)
4. Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: Mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord* 2010; 25: 1780-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 785-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79-83.
7. Carroll BT, Surber SA. The problem of atypical neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 45-7.
8. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185-202.
9. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. baskı. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000, s. 795-8.