

© Burçin Durmuş
© Sefer Özkaya
© Ali Avcı
© Muhammet Korkusuz

Yoğun Bakım İzlemi Gerektiren Nöroleptik Malign Sendrom Olgusu: COVID-19 Salgınından Sonra Ateş Yüksekliği Ayırıcı Tanısına Yeni Bir Bakış

A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome Requiring Intensive Care Follow-up: A New Perspective on Fever Diagnosis After the COVID-19 Outbreak

Geliş Tarihi/Received : 10.09.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 01.10.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Burçin Durmuş
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Kliniği, Karaman, Türkiye

Sefer Özkaya, Ali Avcı
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği, Karaman, Türkiye

Muhammet Korkusuz
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve
Reanimasyon Kliniği, Karaman, Türkiye

Burçin Durmuş MD (✉),
Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Kliniği, Karaman, Türkiye

E-posta : bburcindas@gmail.com

Tel. : +90 505 584 50 59

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-6004-3676

ÖZ Nöroleptik malign sendrom nöroloji pratiğinde az rastlanılan, antipsikotiklerin yüksek doz kullanımına bağlı ortaya çıkabilen, ciddi komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektiren ve yüksek mortaliteye sahip bir tablodur. Hastada ateş, rijidite, konfüzyon, solunum sıkıntısı görülebilecek önemli semptomlardır. Özellikle 2019-2020 yılında ortaya çıkan ve önemli bir belirtisi de düşmeyen ateş yüksekliği olan Covid-19 hastalığından sonra ateş yüksekliği ile başvuran, anamnezi uygun olan hastaların ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gereken bir hastalık olduğu konusunda farkındalığın olması önemlidir. Bu amaçlardan yola çıkarak bu olgunun sunumunun yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, ateş yüksekliği, yoğun bakım

ABSTRACT Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is rare in neurology practice, may occur due to high dose use of antipsychotics, requires intensive care follow-up due to its severe complications, and has high mortality. Fever, rigidity, confusion, and respiratory distress are important symptoms. It is important to be aware of the fact that it is a disease that should be kept in mind in the differential diagnosis of patients with fever, especially after the Covid-19 disease, which emerged in 2019-2020 and whose fever does not decrease as an important symptom. Based on these purposes, we think that the presentation of this phenomenon will be useful

Keywords: Neuroleptic malignant syndrome, fire height, intensive care

Giriş

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroloji pratiğinde az rastlanılan, antipsikotiklerin yüksek doz kullanımına veya

antiparkinson ilaçların ani kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilen, ciddi komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektiren ve yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (1-3). Mortalite oranı % 10-30 arasındadır, en sık ölüm

nedeni kardiyak aritmi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler dekompanzasyondur (4). Hastada ateş, rijidite, bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısı görülebilen önemli semptomlardır. NMS tanısı akla getirilmedikçe bir hekimin ön tanı listesinde olabilecek bir tanı değildir. Hem nöroloji hekimlerinin, hem acil servis hekimlerinin hem de bu hastaları yoğun bakımda takip etme potansiyeli olan özellikle anestezi hekimlerinin hastalık hakkında detaylı bilgi sahibi olması tanı konulmasını kolaylaştıracak ve mortalite oranını azaltacaktır. Özellikle 2019-2020 yılında ortaya çıkan ve önemli bir belirtisi de düşmeyen ateş yüksekliği olan Covid-19 hastalığından sonra ateş yüksekliği ile başvuran, anamnezi uygun olan hastaların ayırıcı tanısında akılda bulundurulması gereken bir hastalık olması sebebiyle bu hastalık hakkında farkındalığın olması önemlidir. Tüm bu amaçlardan yola çıkarak bu olgunun sunumunun yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Olgu Sunumu

Altmış yedi yaşında kadın hasta, ateş yüksekliği ve birkaç gün içinde yavaş yavaş gelişen bilinç bulanıklığı şikayetiyle 112 tarafından acil servise getirildi. Yapılan ilk muayenesinde kan basıncı 170/95 mmHg, nabız 102 atım/dk, ateş 40 derece idi. Bilinen psikotik bozukluk nedeniyle yaklaşık iki hafta önce yüksek doz tipik ve atipik antipsikotik kombinasyon tedavisi başlandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilinç kapalı, ağırlı uyarana yanıt yoktu, ense sertliği ve meninks irritasyon kanıtı yoktu, dört ekstremitesinde de rijidite saptandı. Acil serviste solunumunun kötüleşmesi üzerine entübe edilmişti. Ateşi 40 derece olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde WBC: 21.880/mm³, CRP: 228, CK: 7330 U/L, üre: 96 mg/dL, kreatin: 3.63mg/dL idi. Beyin tomografisi, diffüzyon MRG, kontrastlı kranyal MRG tetkiklerinde anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Haziran 2020 tarihinde belirtilen tablo ile acile başvuran hastaya acil servis uzman hekimleri tarafından olası Covid-19 ön tanısına yönelik toraks BT yapıldı ancak anlamlı patoloji saptanmadı. Santral sinir sistemi enfeksiyonuna yönelik yapılan lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısının laboratuvar analizleri normaldi. Anamnez, muayene ve laboratuvar tetkikleri birlikte değerlendirildiğinde ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı, rijidite, taşikardi, hipertansiyon bulguları olan, laboratuvar tetkiklerinde CK artışı ve lökositozu saptanan ve etiyoloji olarak antipsikotik kullanım öyküsü olan hastada Nierenberg tanı kriterlerine göre (Tablo-1) nöroleptik malign sendrom tanısı düşünüldü. Hasta anestezi yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kullanmakta olduğu tüm antipsikotik

ilaçları kesildi, antipiretik tedavi, intravenöz hidrasyon tedavisi uygulandı ve hastaya 15 mg/gün bromokriptin başlanıp dozu tedricen 20mg/güne kadar yükseltildi. Düzenli aralıklarla kan gazı ve biyokimya tetkikleri yapıldı. Böbrek yetmezliği açısından takip edilen hastanın üre, kreatinin değerlerinde ciddi yükseklik olması sebebiyle hasta diyalize alındı. Yatışının 4. gününde rijiditesinde gerileme oldu ve bilinci düzelmeye başladı. Covid-19 ön tanısına yönelik yapılan PCR testi negatif sonuçlandı. CK ve böbrek fonksiyon testi değerlerinde gerileme saptandı. Yatışının 7.gününde bilinci açılan basit motor emirleri yerine getirebilir hale gelen hasta solunumunun da düzelmeye üzerine ekstübe edildi. Hastanın kliniğindeki düzelme sonucunda hastanın bromokriptin dozu azaltıldı. Ekstübasyonunun 4. Gününde solunumu yeniden kötüleşen, sekresyonu artan hasta yatışının 16. gününde kardiyak arrest gelişmesi üzerine eksitus oldu.

Tartışma

Nöroleptik malign sendrom (NMS), bilinç durumu değişiklikleri, rijidite ve bradikinezi gibi motor anormallikler, otonomik disfonksiyon (kan basıncı değişiklikleri, taşikardi gibi) ve ateş yüksekliği ile karakterize olan ve nadir görülen bir klinik tablodur. Hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açma riski olduğu için karşılaşıldığı zaman acil müdahale edilmesi gerekir (5,6). Antipsikotik tedavideki doz değişiklikleri, ilaçların aniden kesilmesi en önemli etiyolojik faktördür ve antipsikotik kullananların %0.5-1'inde görülebilir. Antipsikotik ilaç kullanımının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle birinci hafta içinde görülen bir sendromdur (7). Nöroleptik malign sendrom gelişimini kolaylaştıran başlıca faktörler erkek cinsiyet, genç yaş, dehidratasyon, hiponatremi, ajitasyon, antipsikotik ilacın parenteral uygulanması ya da depo formüllerinin kullanılması, yüksek dozda nöroleptik alımı ve hızlı doz titrasyonu, lityum ve gerilim inhibitörlerinin beraber kullanımı, mental retardasyon, ekstrapiramidal sendromlar, malnütrisyon, enfeksiyonlar ve hastanın daha önce de NMS öyküsü olması sayılabilir (8,9). Bizim olgumuzda da yaklaşık iki hafta önce yüksek doz tipik ve atipik antipsikotik kullanım öyküsü mevcuttu.

NMS'un patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Dopamin reseptör blokajı yapan ve dopamin etkisini azaltan ilaçların kullanımı ya da parkinson hastalarında kullanılan dopamin stimüle edici ilaçların ani kesilmesi sonrası NMS görülmesi, hastalığın bir akut dopamin yetmezliği sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (10).

Tablo 1. Nierenberg nöroleptik malign sendromu tanı kriterleri

	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	-

Klinik bulgular arasında hipertermi, kas sertliği, otonom işlev bozukluğu, bilinç değişiklikleri ana belirtilerdir. Nöroleptik malign sendromda sıklıkla görülen laboratuvar değişiklikleri artmış serum CK düzeyi (>1000 IU/L), karaciğer, böbrek ve koagülasyon testlerinde yükseklik, lökositoz, elektrolit imbalansı, proteinüri ve rabdomiyoliz sayılabilir (11). Nöroleptik Malign Sendromu'nun tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Nierenberg NMS tanı kriterleri zorunlu, major ve minör kriterler olarak üçe ayrılır. Tanı için dört major kriter veya üç majör ve üç minör kriter yeterlidir (12). Olgumuzda Nierenberg NMS tanı kriterlerindeki zorunlu kriterlerden antipsikotik ilaç kullanımı, majör kriterlerden hipertermi, rijidite, serum CK yüksekliği, otonomik disregülasyon ve bilinç durumunda değişiklik ile minör kriterlerden solunum sıkıntısı ve lökositoz mevcuttu.

Rabdomiyoliz, NMS seyirinde ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlardan biridir. Artmış CK değeri ile birlikte böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve idrar renginde koyulaşma olması ancak idrar mikroskopisinde hematüri saptanmaması rabdomiyoliz olduğunu gösteren bulgudur. Akut böbrek yetmezliği de dikkat edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir. NMS olgularında yakın nefrolojik takip bu nedenlerle büyük önem taşımakta ve nefrolojik bir komplikasyon geliştiğinde tedavisi ivedilikle yapılmalıdır. Olgumuzda klinik seyirde akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve diyaliz uygulanmak durumunda kalmıştır.

Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısında ateş yüksekliğinin nedeni olabilecek tüm enfeksiyöz tablolar, deliryum, malign hipertermi, katatoni, status epileptikus, ekstrapiramidal yan etkiler, intrakranial kitle, intoksikasyon, tiroid fırtınası, otoimmün hastalıklar, serotonin sendromu akılda tutulmalıdır (2,4,13). Olgumuzda santral sinir sistemi enfeksiyonu ayırıcı tanısına yönelik lomber ponksiyon

yapılmış ve BOS analizi olağan saptanmıştır. Covid-19 tanısı açısından hastaya yapılan toraks BT de Covid-19 lehine olabilecek net bulgu saptanmamış olup alınan PCR testi negatif saptanmıştır. Ayrıca hastanın yapılan tüm kranyal nörogörüntülemelerinde anlamlı patoloji saptanmamıştır. Kan tetkiklerinde ise tiroid fonksiyon testleri olağandı.

Tedavide tabloya neden olan ajanın kesilmesi en önemli adımdır. Nöroleptik malign sendrom tedavisinde en etkin ilaç dantrolendir ve mortaliteyi büyük oranda azaltır. Bromokriptin, amantadin, levodopa, elektrokonvülf tedavi kullanılabilir (14). Bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik ajanlar, dantrolen, ve GABAerjik sistem üzerinden etkili lorazepam ve diazepam en sık kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleridir. İlaç tedavisi semptomlar azalıp tamamen iyileşinceye kadar en az iki-üç hafta devam ettirilmelidir (15). Bromokriptin 7,5-45 mg/gün dozunda kullanılabilir. Biz de olgumuzun tedavisinde sıkı vital takip, hemodinamik stabiliteyi sağlama, dehidratasyonu ve elektrolit imbalansını önleme açısından gerekli destek tedaviyi uyguladık. Rijiteyi gidermek için 15mg/gün bromokriptin başlayıp tedricen dozu arttırdık, ayrıca yanı sıra amantadin başladık. Klinik takipte böbrek yetmezliği gelişmesi sebebiyle diyaliz programına alındı. Bromokriptin tedavisi sırasında psikozun alevlenme riskinin olduğu unutulmamalıdır (16). Biz de hastamızı ekstübe olduğu dönemde olası psikoz alevlenmesi açısından yakın takip ettik ve bu süreçte psikoz alevlenmesi hastamızda yaşanmadı.

Sonuç

Nadir görülen ve öldürücü olabilen NMS'de, erken tanı ve acil tedavi mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Tedavisi oldukça komplike ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Nörologların, acil tıp hekimlerinin ve

enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının özellikle ateş ve bilinç bulanıklığı tablosuyla gelen hastalarda NMS tanısını akılda tutmaları ve anamnezde nöroleptik/antipsikotik ilaç kullanımını ısrarla sorgulamaları hastalığın mortal gidişini önlemede çok önemlidir. NMS’de görülen semptomların ayırıcı tanı listesi son zamanlarda ortaya çıkan salgınlar sonucunda genişlemiş olup, doğru konulan erken tanı ve uygulanan tedavi hastalığın seyrinin daha olumlu olması açısından büyük önem taşımaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta yoğun bakım ünitesine yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.D, M.K
Konsept: B.D, M.K
Dizayn: A.A
Veri Toplama veya İşleme: S.Ö
Analiz veya Yorumlama: B.D , S.Ö
Literatür Arama: B.D , S.Ö , A.A, M.K
Yazan: B.D

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Erol A, Putgul G, Sert E, Mete L. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome followed by catatonia: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2013;24:140-4.
2. Kasantikul D, Kanchanatawan B. J Neuroleptic malignant syndrome: a review and report of six cases. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2155-60.
3. Baba O, Yamagata K, Tomidokoro Y, Tamaoka A, Itoh H, Yanagawa T, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome in a Patient with Tongue Cancer: A Report of a Rare Case. *Case Rep Dent* 2013;2013:542130.
4. Rasmussen KG. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1639-40.
5. Wysokicki A. Intensive Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome-Case Report. *Psychiatr Danub* 2012;24:219-22.
6. Moscovich M, Novak FT, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Novak EM, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:751-5.
7. 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.
8. Tu MC, Hsiao CC. Amisulpirid and neuroleptic malignant syndrome. *Chang Gung Med J* 2011;34:536-40.
9. Pereira YD, Srivastava A, Cuncolienar BS, Naik N. Resolution of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *Indian J Psychiatry* 2010;52:264-6.
10. Amore M, Zazzeri N. Neuroleptic malignant syndrome after neuroleptic discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1323-34.
11. Hayashi H, Kawakatsu S, Watanabe K, Fukasawa T, Otani K. Neuroleptic malignant syndrome complicated by massive intestinal bleeding in a patient with chronic renal failure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1225-7.
12. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G, Summerhill E. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:580-6.
13. Ording H, Ranklev E, Fletcher R. Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1183-90.
14. Guzé BH, Baxter LR Jr. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313(3):163-6.
15. 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.
16. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc* 1993;85:700-1.