

# Nöroleptik Malign Sendrom ve Nöropsikiyatrik Sekelleri: Geriye Dönük bir Araştırma

Mehmet Yumru<sup>1</sup>, Haluk A. Savaş<sup>2</sup>, Neslihan Cansel<sup>3</sup>,  
Murat Eren Özen<sup>4</sup>, Hasan Kandemir<sup>5</sup>

## ÖZET:

Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: Geriye dönük bir araştırma

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde, nöroleptik malign sendrom (NMS) tanısı konulup takip edilen olguların klinik izlemleri ve sonrasında ortaya çıkan nöropsikiyatrik sekellerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2001 - Ocak 2006 dönemleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören 870 hastanın dosyası araştırıldı. NMS tanısı konulmuş olan 10 olgunun tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Olguların tanıları DSM IV tanı ölçütlerine göre konulmuş olup, olgular tedavi ve nöropsikiyatrik sekeller yönünden değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** NMS tanısı konulmuş 10 olgunun 4'ünde kalıcı nöropsikiyatrik sekel geliştiği görülmüştür. Sekiz hastada NMS tedavisi sonrası 2 aylık dönem içerisinde devam eden dişli çark, rijidite gibi bulgulara rastlanılmıştır. Hastaların uzun dönem izleminde ise 3 hastada bilişsel kayıp, 1 hastada parkinsonizm ve 1 hastada elde fleksiyon kontraktürü şeklinde kalıcı nöropsikiyatrik sekeller görülmüştür. Olgu 1'de ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki kayıp 4 ay sonra normale dönmüş olup, bilişsel işlev kaybının EKT uygulamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer iki olguda gelişen bilişsel işlev kaybı kalıcı olmuştur.

**Sonuç:** Acil tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile NMS olgularının büyük çoğunluğu iyileşmekte, ölüm oranları azalmaktadır. Bununla birlikte bir kısım hastada kalıcı nöropsikiyatrik sekeller ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışma, NMS komplikasyonlarının yalnızca erken dönemle sınırlı olmadığını göstermesi açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Nöroleptik malign sendrom, nöropsikiyatrik sekel, komplikasyon

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:31-34**

## ABSTRACT:

Neuroleptic malignant syndrome and neuropsychiatric sequelae: A retrospective study

**Objective:** The aim of this study was to investigate the neuropsychiatric sequelae that occurred and persisted throughout the follow up period of patients who received a diagnosis of neuroleptic malignant syndrome (NMS).

**Method:** The records of the 870 patients, who were hospitalized at Psychiatric Hospital of Medical Faculty of Gaziantep University, were evaluated retrospectively for possible diagnosis of NMS. Ten of 870 inpatients were found to receive a diagnosis of NMS according to DSM-IV criteria during their hospitalization. The treatments and development of any neuropsychiatric sequelae were investigated and noted.

**Results:** Among 10 NMS cases, 4 of them seem to develop neuropsychiatric sequelae. Two months after development of NMS, in 8 patients, the signs of persisting cog-wheel rigidity and rigidity were observed. During follow-up period of patients, 3 patients presented cognitive deficiency, 1 presented parkinsonism, and 1 patient had flexion-contraction in his hand as a permanent complication of NMS. The cognitive deficiency in case 1 resolved after 4 months which had been presumed to be related with ECT treatment. The symptoms of cognitive deficiencies in other cases did not show any progress despite vigorous treatment.

**Conclusions:** With the development of emergency treatment approaches, NMS cases usually respond to treatment and are mostly improved mortality rates were decreased. However, some patients may have persistent neuropsychiatric sequelae which should be taken into account during treatment course and should be dealt with carefully.

**Key words:** Neuroleptic malignant syndrome, neuropsychiatric sequelae, complication

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:31-34**

## GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik kullanımına bağlı rijidite, akinezi, diskinezi gibi nörolojik belirtilerle başlayan, beraberinde yüksek ateşin de bulunduğu ölümcül ve acil bir tıbbi durumdur. Otonomik disfonksiyon (taşikardi, labil kan basıncı, terleme), bilinç değişiklikleri ve yüksek CPK düzeyi, lökositoz ve özgül olmayan EEG değişiklikleri ve karaciğer

etkilenirse SGOT, SGPT ve LDH seviyelerinde yükselme NMS'in diğer tanısall özellikleridir (1-3).

NMS etyopatogenezinde, hipotalamus ve bazal ganglionlarda akut dopaminerjik blokajın olduğu ileri sürülmektedir. NMS sıklıkla tipik antipsikotiklerin yan etkisi sonucu gelişen bir sendromdur. Bununla birlikte, sık kullanılmaya başlanan atipik antipsikotik ilaçlara bağlı olarak görüldüğü de bildirilmiştir (4-6).

1984'den önce NMS'de mortalite ora-

<sup>1</sup>Araştırma Görevlisi Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Uzm. Dr., Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye, <sup>4</sup>Uzm. Dr., Özel Nobel Tıp Merkezi, Psikiyatri, Adana-Türkiye, <sup>5</sup>Araştırma Görevlisi Dr., Gaziantep Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Gaziantep-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Haluk A. Savaş, Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: haluksavas@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Mart 2006 / March 3, 2006

nı %25 olarak belirtilmekteyken, 1984'den sonra bu oran %11.6 olarak gösterilmektedir (7). Mortalite oranlarındaki bu azalmada erken tanı ve acil tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler etkilidir (2,8). Son yıllarda bildirilen sınırlı sayıdaki olguda NMS'den kurtulan hastaların büyük çoğunluğunun tamamen iyileştiği, ancak bir kısmında, akut atak sırasında meydana gelen komplikasyonların devam ettiği belirtilmektedir. NMS hastalarının %3.3'ünde kalıcı sekeller olduğu rapor edilmiştir (7). Diğer bir çalışmada ise bu oran %10 olarak verilmiştir (9).

Bu çalışmada kliniğimizde NMS tanısı ile takip edilmiş 10 olgunun klinik izlemleri ve sonrasında ortaya çıkan sekeller incelenmiştir.

## YÖNTEM

Ocak 2001-Ocak 2006 dönemleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören 870 hastanın dosyası araştırıldı. NMS tanısı konulmuş olan 10 olgunun tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Olguların tanıları DSM IV tanı ölçütlerine göre konulmuş olup, dosyaları tedavi ve sekeller yönünden değerlendirilmiştir. Literatürde tanımlandığı şekilde NMS tedavisi sonrası gelişen kalıcı nöropsikiyatrik sekel tanımlaması için aşağıdaki tanı ölçütleri kullanılmıştır (10):

1. NMS'in akut epizodundan sonraki en az iki aylık dönemde tortu klinik bulgu ve belirtilerin varlığı,
2. Tortu bulgu ve belirti NMS'nin başlangıcından önce ortaya çıkmamış olması,
3. Sekel, NMS tedavisi (EKT, süksinilkolin) sonucu ortaya çıkmaması,
4. Sekel etyolojisi ile ilişkili olabilecek eş zamanlı patolojilerin yokluğu (lityum toksisitesi, serotonin sendrom),
5. Sekel olarak değerlendirilen bulgunun tedavi edilen birincil psikiyatrik hastalığın belirtisi olarak daha iyi açıklanamaması.

Akut NMS epizodundan sonraki kesim zamanı olarak 2 ay tanımlanmıştır çünkü depo antipsikotik ilaçların kesilmesinden sonra dopamin D2 reseptör tutulumu 4-6 hafta kadar sürmektedir. Olguların bilişsel fonksiyonları Mini Mental Test (MMT) ile değerlendirilmiştir. Kalıcı bilişsel kayıp; NMS'in çözülmesinden sonraki 6 ay ve üzeri dönemde bilişsel fonksiyonlardaki kaybın (MMT skorunun 30 üzerinden 26 ve altı) devam

etmesi olarak değerlendirilmiştir.

Olguların sosyodemografik ve klinik verileri SPSS 10.0 programında değerlendirilerek basit dağılım olarak verilmiştir.

## BULGULAR

5 yıllık dönem içerisinde kliniğimizde yatan hastalar arasındaki NMS görülme sıklığı %1.14 olarak bulunmuştur. NMS tanısı ile izlenen 6 erkek, 4 kadın toplam 10 olgunun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Olguların yaş ortalaması 36.1±13.8 yıldır. Ortalama yatış süresi 17±13.1 gündür. Hastaların NMS öncesi psikiyatrik hastalıklarına bakıldığında, iki uçlu bozukluk (4 hasta), zeka geriliği (3 hasta), major depresyon (2 hasta) ve şizoafektif bozukluk (1 hasta) tanıları almış oldukları görülmüştür. Ortalama psikiyatrik hastalık süresi 13.6±10.9 yıl olarak hesaplanmıştır. Altı hastada tipik antipsikotik (1 haloperidol, 3 zuklopentiksol dekonat, 1 klorpromazin, 1 haloperidol klorpromazin kombinasyonu), 4 hastada da atipik antipsikotik (2 risperidon, 1 olanzapin, 1 amisülprid) kullanımı mevcuttu. Ayrıca bir hastada haloperidol kullanımına ek olarak lityum ve valproat kullanımı da mevcuttu. Hastaların en son kullandıkları ilaçların kullanım süresi ortalaması 136.9 gün olarak hesaplanmıştır. İki olguda tek doz ilaç kullanımı sonrası, 5 hastada ise uzun süreli kullanım sonrası NMS geliştiği görülmüştür. On olgunun tamamında NMS tedavisi için diazepam ve biperiden kullanılmış iken, 7 olguya ek olarak elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanmıştır. Araştırmanın yapıldığı sırada hastaların, NMS tanısı konulduktan sonraki ortalama izlemde kalma süreleri (yatarak veya ayakta) 612 gündür. Zeka geriliği ve atipik psikoz tanısı ile risperidon kullanıyorken NMS gelişen bir olgu, yatışının 1. gününde disfajiye bağlı gıda aspirasyonu sonrası gelişen solunum arresti sonucu ölmüştür.

Sekiz hastada NMS tedavisi sonrası 2 aylık dönem içerisinde devam eden dışı çark, rijidite gibi bulgulara rastlanılmıştır. Hastaların uzun dönem izleminde 3 hastada bilişsel kayıp, 1 hastada parkinsonizm ve 1 hastada elde fleksiyon kontraktürü şeklinde kalıcı sekeller görülmüştür. Olgu 1'de ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki kayıp 4 ay sonra normale dönmüş olup, bilişsel işlev kaybının EKT uygulamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer 2 olguda gelişen bilişsel işlev kaybı kalı-

**Tablo 1: Hastaların tedavi, komplikasyon ve izlemleri**

	OLGU 1	OLGU 2	OLGU 3	OLGU 4	OLGU 5	OLGU 6	OLGU 7	OLGU 8	OLGU 9	OLGU 10
Cinsiyet	E	E	E	K	E	E	K	K	E	K
Yaş	42	33	60	53	15	23	20	42	34	37
Tanı	Zeka geriliği+Atipik psikoz	Bipolar bozukluk	Şizoafektif bozukluk	Major Depresyon	Bipolar Bozukluk	Zeka geriliği	Bipolar Bozukluk	Zekageriliği+ Atipik psikoz	M.Depresyon	Bipolar Bozukluk.
Hastalık süresi	35yıl	15 yıl	23 yıl	4 yıl	3 yıl	20yıl	20 gün	13yıl	5yıl	18 yıl
Aldığı ilaç	Haloperidol Klorpromazin	Haloperidol Lityum Valproat	Amisulpirid	Zuclopentiksol dekonat	Risperidon	Zuklopentiksol dekonat	Olanzapin	Risperidon	Zuklopentiksol dekonat	Klorpromazin
Son kullanılan ilacın kullanım süresi	1 yıl	4 ay	1 yıl	15 gün	4 ay	10 gün	1 gün	1 yıl	7 gün	1 gün
NMS tedavisi	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden	Diazepam Biperiden	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden	Diazepam Biperiden EKT	Diazepam Biperiden EKT
Yatış süresi	7 gün	20 gün	12 gün	52 gün	17 gün	11gün	15 gün	1 gün	15 gün	20 gün
İzlem süresi	1 yıl	4 yıl	4 yıl	1 yıl	3 yıl	3 ay	3 ay	1 gün	3 yıl	6 ay
Sekel	Bilişsel işlevlerde kayıp (4 ay)	-----	Fleksiyon kontraktürü	Bilişsel işlevlerde kayıp (kalıcı)	Bilişsel işlevlerde kayıp (kalıcı)	-----	-----	-----	Parkinsonizm	-----
İzlem Tedavisi	Tiyoridazin	Klozapin	Klozapin	Ketiapin	Valproat	Olanzapin	Ketiapin	Disfaji ve ex	Venlafaksin	Lityum

E: Erkek, K: Kadın

cı olmuştur. Her 2 olgunun MMT puanları izlemleri boyunca 10 ve altında çıkmıştır.

Dört olguda görülen kalıcı sekellerin ikisi NMS için EKT yapılmış, ikisi de yapılmamış hastada görülmüştür. EKT yapılmamış 2 hastanın birinde parkinsonizm, diğerinde bilişsel işlevlerde kayıp; yapılmayan 2 hastanın birinde bilişsel işlevlerde kayıp, diğerinde ise elde fleksiyon kontraktürü görülmüştür.

## TARTIŞMA

Nöroleptik tedaviye maruz kalmış bireylerde NMS'nin bir yıllık görülme sıklığı %0.02-2.4'dür (1). Kliniklerimizde ise 2001-2006 yılları arasında yatan hastalar arasındaki NMS görülme sıklığı %1.14 olarak saptanmıştır. NMS'in erkeklerde görülme oranının kadınlara göre 1.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (11). Bizim de rastladığımız olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Çalışmamızda 4 olgunun iki uçlu bozukluk tanısı almış olması, duygudurum bozukluğu olan hastalarda NMS'nin daha fazla görüldüğü (8) ve ayrıca diğer olgulardan sadece ikisinin şizofreni spektrum bozukluğu olması da psikoz harici olgularda antipsikotik kullanırken dikkatli olunması gerektiği bilgileri ile uyumludur. Uzun

sürelili antipsikotik kullanımı NMS riskini arttırmaktadır (2,8). Bizim çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğu halen almakta oldukları antipsikotikleri uzun süredir kullanmaktaydı (Ortalama 136.9 gün). İki olguda tek doz ilaç kullanımı sonrası, 5 hastada ise uzun süreli kullanım sonrası NMS geliştiği görülmüştür. Bu durum NMS'nin ilaç kullanım süresi ve ilaç dozundan nispeten bağımsız olarak ortaya çıktığını düşündürmüştür. Beyin hasarının bulunması antipsikotik kullananlarda NMS gelişim riskini arttırmaktadır (2,8). Çalışmadaki olgulardan üçünde önceden zeka geriliği bulunmaktaydı. EKT'nin NMS tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (8,12). Bizim çalışmamızda da 7 olguya EKT tedavisi uygulandığı görülmüştür.

NMS'in sık kullanılmaya başlanan atipik antipsikotik ilaçlara bağlı olarak da görüldüğü bildirilmiştir (4-6,13). Bizim çalışmamızda 2 olguda risperidon, 1 olguda olanzapin ve 1 olguda da amisülprid kullanımı sonrasında NMS geliştiği görülmüştür.

Literatürde parkinsonizm belirtileri NMS'in sık görülen kalıcı sekelleri olarak tanımlanmaktadır (14). Sekiz olgumuzda akut dönemde devam eden dişli çark, rijidite, disfaji gibi parkinsonyen belirtiler görülürken; bu hastaların 5'inde belirtiler ilaç tedavisi ile düzelmiştir. Bir

hastada parkinsonizm belirtileri kalıcı olmuştur ve ilaç tedavisi ile düzelmemiştir. Özellikle depo antipsikotik kullanan hastalarda kalıcı sekellerin görülebileceği belirtilmektedir (15). Bu olgumuzda da züklopentiksol dekonat sonrası gelişen kalıcı parkinsonizm görülmüştür. Bir hastamızda da elde kalıcı fleksiyon kontraktürü gelişmiştir. Literatürde NMS sonrası el, bilek, kol ve dirsekte gelişmiş kalıcı kontraktürler tanımlanmıştır (16,17). Ağır rijiditenin uzun dönemde kontraktürle sonuçlanabileceği belirtilmektedir (16). Kontraktür gelişen hastamızda da akut dönemde görülen rijiditenin kalıcı fleksiyon kontraktürü gelişmesine katkısı bulunduğu düşünülmüştür. Bir hastamız ise disfajiye bağlı gıda aspirasyonuna bağlı gelişen solunum arresti sonucu ölmüştür.

Bilişsel işlevlerde kayıp, NMS'in uzun dönem komplikasyonlarından biri olarak tanımlanmıştır (18,19). Bilişsel işlevlerdeki kaybın NMS'in ana belirtisi olan hipertermi sonucu olabileceği belirtilmiştir (18). Hastaların izleminde 3'ünde bilişsel kayıp görülmüştür. Olgu 1'de ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki kayıp 4 ay sonra normale dönmüş olup, bilişsel işlev kaybının EKT uygulaması-

na bağlı olabileceği düşünülmüştür. Olgu 4 ve 5'in günümüze kadar olan takiplerinde (sırasıyla 1 ve 3 yıllık) bilişsel işlevlerdeki kaybın düzelmeyeceği görülmüştür.

EKT kullanılmış ve kullanılmamış olgularda ortaya çıkan sekeller açısından dikkat çekici bir ayrışma bulunmamıştır. Sözgelimi bilişsel işlevlerde bozulma her iki grupta da gözükümüştür.

Kalıcı sekel sıklığı üzerine literatürde az sayıda veri vardır. 1986 yılında yapılmış iki farklı çalışmada sıklık %3.3 ve %10 olarak verilmiştir (7,9). Bizim çalışmamızda ise 10 NMS olgusunun 4'ünde kalıcı sekel geliştiği görülmüştür (40%). Bu oranlar NMS'de kalıcı sekel görülme sıklığının zaman içinde arttığına işaret edebilir.

Sonuç olarak NMS'de görülen mortalite oranlarındaki azalma, sekellerin daha sık gözlenmesine ve dolayısıyla tanımlanmasına olanak sağlıyor olabilir. Bu belirtilerin ılımlı yada ciddi seyretmesi aynı zamanda mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyecektir. Olası sekellerin bilinmesi NMS'nin tedavi şeklini de belirleyebilecektir. Dolayısıyla NMS'de karşılaşılabileceğimiz sekelleri tanımak, tedavi etmenin ilk basamağı olacağından önemlidir.

## Kaynaklar:

1. Kaplan HI, Sadock B, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry. 8. Baskı, Baltimore, Williams& Wilkins 1994:953
2. Yüksel N, Köroğlu E. Nöroleptik malign sendrom. Klinik Uygulamalı psikiyatri. Ankara. Hekimler Yayın Birliği 1991:91-97
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4.baskı, Washington DC, American Psychiatric Association 1994:739-742
4. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry 1998;155:1113-1116
5. Sing KJ, Ramaekers GM, Van Harten PN. Neuroleptic malignant syndrome and quetiapine. Am J Psychiatry 2002;159:149-150
6. Bora E, Gönül AS, Akdeniz F, Vahip S. Neuroleptic malignant-like syndrome induced with low-dose quetiapine treated with electroconvulsive therapy. European Psychiatry 2003;18:322-323
7. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. Acta Psychiatr Scand 1986;73:337-347
8. Gelder MG, Gath D, Mayou R. The Neuroleptic Malignant Syndrome. Oxford Textbook of Psychiatry, Third edition, Oxford University Press 1996:554-555
9. Ingall TJ, Tennant C. Neuroleptic malignant syndrome. Med J Aust 1986;145:454-455
10. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric Sequelae of Neuroleptic Malignant Syndrome. Clin Neuropharmacol 2005;28:197-204
11. Allstop P, Twigley AJ. The neuroleptic malignant syndrome. Anaesthesia 1987;42:49-53
12. Yumru M, Savas HA, Savas E. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgusu. Türkiye'de Psikiyatri 2005;7:126-128
13. Özen ME, Yumru M, Herken H, Savas HA. Ziprasidon Tedavisinin İkinci Gününde Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom: Olgusu. 41.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Kitabı 2005:210
14. Koponen H, Repo E, Lepola U. Long-term outcome after neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand 1991;84:550-551
15. Black KJ, Racette B, Perlmutter JS. Preventing contractures in neuroleptic malignant syndrome and dystonia. Am J Psychiatry 1998;155:1298-1299
16. Craddock B, Craddock N. Contractures in neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1997;154:436
17. Buckley P, Freyne A, McCarthy A, Larkin C. Neuroleptic malignant syndrome follow-up study. Ir J Med Sci 1991;160:45-47
18. Lee S, Merriam A, Kim TS, Liebling M, Dickson DW, Moore GR. Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:387-391
19. Van Harten PN, Kemperman CJF. Organic amnesic disorder: a long-term sequel after neuroleptic malignant syndrome. Biol Psychiatry 1991;29:407-410