

# Nöroleptik Malign Sendrom: Bromokriptin İle Tedavi Edilen Bir Olgu

Özge Canbek,  
Meltem Efe Sevim, Fatih Öncü,  
Hüseyin Soysal

Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı  
ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## ÖZET

Nöroleptik malign sendrom: Bromokriptin ile tedavi edilen bir olgu

Nöroleptik malign sendrom (NMS), özellikle antipsikotik tedavi esnasında nadir olarak görülen ve potansiyel olarak ölümcül olan bir sendromdur. Bu yazıda, hastanede uzun süredir tedavi altında bulunan, uzun yıllardır antipsikotik kullanımı ve birçok kez yatışları olan, şizoaffektif bozukluk tanısıyla izlenen bir olguda, oral ve depo antipsikotik kullanırken, oral antipsikotik ilaç tedavisinde yapılan doz artırımının ardından gelişen NMS ve ona yönelik tedavi yaklaşımı sunularak NMS tedavisinde bromokriptinin kullanımı tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom, antipsikotikler, bromokriptin

## ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome: a case treated with bromocriptine

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a potentially fatal syndrome which is rarely seen during treatment with antipsychotic medications. In this paper, the treatment of NMS that developed after a dose increase in oral antipsychotic drug therapy with depot antipsychotics in a patient with schizoaffective disorder, who has used antipsychotic medications for a long time and was hospitalized many times was reported and the treatment approach and bromocriptine use in NMS was discussed.

**Key words:** Neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, bromocriptine

DOI: 10.5350/DAJPN2010230309

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Özge Canbek, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar  
Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi EKT Merkezi,  
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1612

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
ozgecanbek@yahoo.com.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
22 Ağustos 2010 / August 22, 2010

## GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan, nadir görülen ve ölümcül olabilen bir durumdur (1). Gözden geçirme çalışmalarında sıklığı %0.01-%3 olarak bildirilmektedir (1-4). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, idiyosenkratik olduğu düşünülmektedir. Antipsikotik kullanılan bütün hastalarda ortaya çıkma riski vardır. Bu risk ilacın kullanım süresinden bağımsızdır (1). Sendrom; bilinç bulanıklığı, otonomik disfonksiyon, kas rijiditesi ve hipertermi gibi bulgularla karakterizedir (2,3). Yüksek ateşle ortaya çıkan malign hipertermi, letal katatoni gibi tablolarla ayırıcı tanısı çok önemlidir. Erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır. Ölüm oranı, pek çok kaynakta değişik oranlarda bildirilmekle birlikte, ortalama %10 civarındadır (3). Mekanizmasında dopaminerjik blokajın olduğu düşünülmektedir. Tedavide bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik ajanların yararlı olması ve hayvan deneyleri bu görüşü desteklemektedir (1-3).

Pelonero ve arkadaşları'nın (4) 1998 yılında yaptığı ve 1960-1997 yılları arasındaki olguları kapsayan bir gözden geçirme yazısında, yüksek ateş ile rijiditesi olan

ve antipsikotik tedavisi süren tüm hastalarda NMS ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Spesifik ilaç tedavilerinde halen çelişkili görüşler olmakla birlikte; antipiretik, soğutma, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğini düzeltmek için intravenöz (IV) sıvı replasmanı uygulanmasında görüş birliği vardır (3,4). Hastaların çoğunluğu 2-14 gün içinde, bilişsel işlev bozukluğu olmadan düzelmektedir. Bilişsel bozukluk ortaya çıkan hastalarda bu durumdan, yüksek ateş, hipoksi ve diğer komplikasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (4).

Bu yazıda, kliniğimizde uzun süredir tedavi altında olan, uzun yıllardır antipsikotik kullanımı bulunan ve birçok kez yatışları olan, şizoaffektif bozukluk tanısıyla izlenen bir olguda, oral ve depo antipsikotik kullanırken, oral antipsikotik ilaç tedavisinde yapılan değişiklik ile doz artırımının ardından gelişen NMS ve ona yönelik tedavi yaklaşımı sunularak NMS tedavisinde bromokriptinin kullanımı tartışılmıştır.

## OLGU

Kırk yaşında, erkek, bekar, ilköğretim mezunu olan hastanın hastanemizde, 1989-2010 yılları arasında 35

kez yatarak tedavi öyküsü mevcuttur. Belirtilen yıllar arasında toplam yatış süresi 94 ay olup, bu süre içerisinde değişik oral ve depo antipsikotiklerle tedavisi yapılmıştır. Hastaneden çıkarıldığında düzenli antipsikotik kullanmayan hastanın mükerrer suçları mevcut olup, son yatışı mahkemece verilen koruma ve tedavi kararı ile olmuştur.

Şizoaffektif bozukluk tanısıyla izlenen, 4 aydır ilaç kullanmadığı öğrenilen, hastalığı relaps halinde olan hastanın tedavisi; risperidon 4-6 mg/gün, klorpromazin 600 mg/gün, sodyum valproat 1000 mg/gün, biperiden 2 mg/gün ve flufenazin dekonat 25 mg/15 gün olarak düzenlenmiştir. Bir hafta sonra, risperidon yerine ketiapin 600 mg/gün başlanarak 900 mg/gün'e çıkılmış, 3 hafta sonra ise sülpirid 600 mg/gün ile değiştirilmiş ve klorpromazin, 700 mg/gün'e çıkılmıştır.

Tedavi değişikliğinin 10. günde kaslarında ağrı, sersemlik, dengesizlik ve kasılma, bir gece öncesinde idrar kaçırma, rektal kanama yakınması tanımlayan hastanın muayenesinde, psikomotor aktivitesinde azalma belirlenmiş olup, antefleksiyon postürü ve ekstremitelerinde rijidite ve dişli çark saptanmıştır. Ateş 37.5°C, nabız 76/dk, kan basıncı 140/90 mmHg bulunmuştur. Aynı gün yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit 17.700 10<sup>3</sup>/µL (nötrofil %80), kreatinin fosfokinaz (CPK) 587 IU/L, klor 93 mmol/L (95-110), RBC 4070 10<sup>3</sup>/µL, Hb 12.7 g/dL, Hct %38.7 ve demir (Fe) 10 ug/dL, valproik asit düzeyi 79.26 ng/mL olarak bulunmuştur. Antipsikotik ilaçları kesilerek, benzodiazepin 10 mg/gün oral, biperiden ampul 10 mg/gün IM ve 2000 cc IV dengeli sıvı başlanmıştır.

Gözleme alınan hastanın takibinde, aynı gün, saat 18.00'de ateşi 40°C, nabızı 120/dk, kan basıncı 190/120 mmHg olarak saptanmıştır. Tedaviye, metamizol sodyum ampul 1500 mg/ gün eklenmiştir. Birinci gün yapılan tetkiklerinde lökosit 17.700 10<sup>3</sup>/µL (nötrofil %80), RBC 4040 10<sup>3</sup>/µL, Hb 11.5 g/dL, Hct %35.9; CPK 2185 IU/L, klor 94 mmol/L (95-110), sodyum 133 mmol/L (135-145) olarak saptanmıştır. İdrar tetkikinde özellik saptanmamıştır. İzleminde ateş 37°C, 39.5°C ve 37.5°C, nabız 110/dk, 120/dk, kan basıncı 100/60 mmHg-140/80 mmHg bulunmuştur. Rijidite ve dişli çark belirtileri süren hastada sedasyon saptanmıştır. Ense sertliği ile karşılaşılması. Otonom sinir sis-

temi bulguları dalgalanma gösteren hastanın NMS tanısıyla tedavisine bromokriptin 15 mg/gün eklenmiştir. Antipiretik ve IV sıvı replasmanı sürdürülmüştür. İkinci gün yapılan cerrahi konsültasyonda anal fissür saptanmış, oral antibiyotik tedavisi düzenlenmiş ve iç hastalıkları konsültasyonu anemi tanısı konularak demir replasmanı başlanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit 14.500 10<sup>3</sup>/µL (nötrofil %82), RBC 3490 10<sup>3</sup>/µL, Hb 11g/dL, Hct %33.1, CPK 1779 IU/L, klor 93 mmol/L (95-110), sodyum 129 mmol/L (135-145) olarak saptanmıştır. Üçüncü gün yapılan akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Takibin dördüncü gününde yapılan laboratuvar tetkiklerinde, lökosit 14.700 10<sup>3</sup>/µL (nötrofil %81), RBC 3720 10<sup>3</sup>/µL, Hb 11.8g/dL, Hct %33.9; CPK 622 IU/L, SGPT 53 IU/L (5-60), SGOT 77 IU/L (10-50), LDH 216 IU/L (90-200), klor 99 mmol/L (95-110), sodyum 136 mmol/L (135-145) olarak saptanmıştır. Elektrolitleri normal sınırlarda, karaciğer enzimleri yükselme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Demir 30 ug/dL idi. Bromokriptin kullanımının 4. gününde CPK 234 IU/L, (25-250) normal sınırlara indi. Tekrarlanan tetkiklerinde, lökosit sayısı 10. günde normaldi. Karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT, LDH) ise 3. haftanın sonunda normal sınırlar içindeydi. CPK yüksekliği rabdomiyolize bağlıdır ve böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Olgumuzda böbrek komplikasyonu ortaya çıkmamıştır.

Bromokriptin, bir hafta sonra 10 mg/gün dozuna azaltılarak, 3. haftada kesilmiştir. Bromokriptin tedavisinin 2. gününden itibaren otonom bulgularda düzelme ve CPK değerlerinde düşme olmuş ve yeniden yükselmemiştir. Muayenelerinde antefleksiyon postürü, rijidite ve dişli çark bulgusu azalmakla birlikte devam etmiştir. Hastanın, bacaklarda ağrı dışında yakınması kalmamıştır. En uzun süre devam eden semptom, antefleksiyon postürü ve dişli çark olmuştur. Bir ay sonra yapılan değerlendirmesinde, ekstrapiramidal bulguların da düzelmiş olduğu görülmüştür. Hasta komplikasyonsuz düzelmiştir. Tedavisinin klozapin ile sürdürülmesi planlanarak, 25. gününde 25 mg/gün başlanmıştır. Son dört yıl içinde çok kısa süreli ayrılışları dışında, muhafaza ve tedavisi hastanemizde sürmektedir. Zaman zaman tedavisine züklopentiksol depo da eklenen hastada yeniden NMS tablosu gelişmemiştir.

Tedavisi, yaklaşık bir yıldan beri 200-500 mg/gün klozapin ile komplikasyonsuz sürdürülmektedir.

## TARTIŞMA

NMS, ilk kez 1954 yılında Delay ve Deniker tarafından bildirilmiş ve ilk kez 1960 yılında tanımlanmıştır (1,5). Tüm tanı guruplarında görülebilir. Organik nedenler riski artırır. Parkinson hastalarında dopamin agonistleri kesilince, Huntington hastalarında tetraabenazin başlandıktan sonra, tüm antipsikotiklerin, antiemetiklerin (perfenazin ve metaklopramid), lityum ve özellikle fluoksetin olmak üzere serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kullanımı sırasında ortaya çıkabilir (1,3). Antipsikotik tedavinin ilk 2 gününde ve doz artımı dönemlerinde risk artar. Genç erkekler, yüksek doz ve parenteral ilaç kullanımı, işlevsel dopamin reseptör sayısı azaldığında, serum demir düşüklüğü olanlarda ve daha önce NMS geçirenlerde de risk artmaktadır. Dehidratasyon, aşırı bitkinlik, depo antipsikotik kullanımı, tedaviye dirençli ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve alkol kullanımı da riski artıran diğer faktörlerdir (1,3,4). NMS tanısında majör ve minör kriterler önerilmekle birlikte, tanı klinik olarak konmakta ve ayırıcı tanı büyük önem taşımaktadır. Levenson 1985 yılında majör ve minör kriterleri önermiş ve 1986 yılında bunları değiştirmiştir (1,5,6). Majör kriterler olarak ateş ve rijiditeyi tanımlamış, CPK yüksekliğini, ancak 100 kat üzerinde olduğunda majör bir kriter olarak kabul etmiştir. CPK'nın düşmesi sendromun sonlaması açısından belirleyicidir. 1998 yılında bildirilen diğer bir olguda olduğu gibi, NMS bulgularının yanında CPK'nın normal sınırlarda olması da mümkündür (7). CPK ve kan sayımına ek olarak, gerekli görüldüğünde etiyolojyiy belirlemede idrar tetkikleri ile elektrolitler, kalsiyum, magnezyum, böbrek, tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri, lomber ponksiyon, EEG, BT, MRI gibi ileri tetkiklerin yapılmasının önemi çok büyüktür (1,3,5). Çünkü, mortalitesi yüksek olan bu sendromda, miyoglobinüri varlığında mortalite artar. Ağır olgularda nörolojik sekel ve demans kalıcı olabilir (4).

Olgumuzda, NMS'ye ait majör ve minör kriterler mevcut olup, hastanın genç erkek olması, depo antipsikotik kullanımının olması, yakın zamanda ilaç değişik-

liğinin ve doz artımının yapılması ve demir eksikliğinin bulunması riski artıran etmenler olarak değerlendirilmiştir (4).

Ayrıcı tanıda ise, hastamız antipsikotik kullanımı ile stabil seyrederken NMS ile karşılaşmamız bizi letal katatoniden uzaklaştırmıştır. Hastamıza genel anestezi uygulanmamış olması malign hipertemi tanısını dışlatmıştır. Antikolinergik entoksikasyonunu düşünmemize neden olacak bir klinik gözlemimiz de olmamıştır.

Literatürde, risperidon ile NMS bildirilen 11 olgunun 7'sinin 65 yaşın altında olduğuna dikkat çekilmiştir (8,9). Bu olgularda risperidona başlandıktan 12 saat ile 23 gün sonrasında NMS başladığı belirtilmiştir (8). Bizim olgumuzda olduğu gibi, tedavide depo antipsikotiklerin (zuklopentiksol dekonoat depo ve flufenazin dekonoat depo) bulunduğu olgular da bildirilmiştir (10-12).

Tedavinin genel ilkesi, antipsikotik tedavinin kesilmesi ve hayat kurtarıcı bir önlem olarak destek tedavisine (IV sıvılarla hidrasyon, antipiretiklerle ateşin kontrol altına alınması ve eksternal soğutma) başlamasıdır. Birçok yazar bromokriptin, dantrolen, amantadin ve bunların kombinasyonu ile tedavi denenmesini önermektedir. Bu konudaki inceleme yazılarında, söz konusu ilaçların yararlılığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (5). Dopamin agonisti olan bromokriptinin tedavide yararlı olduğu ve iyileşme süresini kısalttığını gösteren çalışmalar vardır (13-15). Zubenko ve Pope (13) tarafından bildirilen bir olguda, flufenazin dekonoat depo uygulanması sonrasında, NMS gelişen ve amantadinden fayda görmeyen, 24 yaşında şizoafektif tanı bir olgunun, 2. dozdan sonra bromokriptine dramatik cevap verdiği belirtilmiştir. Bu olgunun klinik bulguları ve bromokriptine iyi cevap vermesi bizim olgumuzla benzerlik göstermektedir. Azorin ve arkadaşları (14) semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra bromokriptin başlanmasının tedavide oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada bildirilen iki NMS'li olgudan birisinin destekleyici tedavi ile yoğun bakımda, diğerinin ise bromokriptin ile serviste tedavi edildiği, öncesinde başka ilaçlar verilmesine rağmen yanıt alınamayınca 10. gününde bromokriptin verilen olgunun, 15 mg/gün verildikten 2 saat sonra hızla düzelmeye başladığı, 30 mg/gün'e çıkarıldıktan

sonra düzelmenin belirgin olduğu, 3 hafta sonra minimal EPS belirtileri dışında bir bulgusunun olmadığı bildirilmiştir (15). Tomruk ve arkadaşlarının (16) bildirdiği bir olguda, uzun süredir flufenazin dekonat depo ve haloperidol uygulanması sonrasında gelişen NMS'de destekleyici tedavi ile birlikte verilen bromokriptin tedavisi sonrasında hızla CPK seviyesinde ve ateşte düşme, rijiditede azalma saptandığı, 3 hafta sonra kliniğin tamamen düzeldiği belirtilmiştir. Rosebush ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada, 37 NMS'li olgunun 34'ünde bromokriptine iyi cevap alındığı, ortalama 10 günde iyileşme olduğu, düzelmenin hızlı olduğu saptanmıştır. Tural ve Önder'in (17), ülkemizde 1985-2005 yılları arasında yayınlanan NMS'li olguları değerlendirdikleri çalışmada, toplam 36 NMS'li olgunun 20'sinde bromokriptinin kullanıldığı, bu olguların 11'inde kombine uygulandığı, bromokriptin verilen olgulardan sadece 2'sinin öldüğü belirtilmiştir. Bizim olgumuz da, destekleyici tedavi ve bromokriptin ile sekelsiz olarak ve klinik koşullarında düzelmiş, yoğun bakım gerekmemiş ve psikiyatrik tabloda alevlenme görülmemiştir. Destekleyici tedavinin yanı sıra, EKT ile kombine edilerek düzelen olgular da bildirilmektedir (17,18). Ülkemizde bulunmayan bir ilaç olan

dantrolenle ilgili 271 olguluk bir tarama çalışmasında, dantrolenin diğer tedavilerden daha etkin olduğu ve mortaliteyi azalttığına dair kanıt gösterilememiştir (19). Olgu bildirimlerinin sonuçlarındaki farklılığa; sendroma neden olan antipsikotiklerin özelliklerinin, NMS'ye yönelik tedaviye kadar geçen sürenin ve hastanın yaşının neden olabileceği düşünülmüştür.

## SONUÇ

Olgumuzun tedaviye iyi yanıt vermesi ve sekelsiz iyileşmesinde; yakınmalarının ardından hızla tanı konulmasının ve antipsikotik ilaçların kesilerek destekleyici tedavi ve bromokriptin başlanması, organik diğer bozuklukların ayrıntılı taranması, demir eksikliğine yönelik tedavisinin hemen başlanmasının önemli olduğu görüşündeyiz. Antipsikotik uygulaması sonrasında, özellikle hipertermi saptananlarda, öncelikle –literatürle de uyumlu olarak - lökosit sayımı, CPK ölçümü ve tansiyon arteryel takibi sonrasında, NMS düşünülen olgularda destekleyici tedavi yanı sıra hızla bromokriptin başlanmasının, sonuçları bakımından ciddi olabilecek bir tabloda hayat kurtarıcı bir yaklaşım olabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: A brief review. *Hosp Physician* 2002; 38:58-63.
2. Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: Case reports and a review of literature. *Psychosomatics* 2009; 50:8-15.
3. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:870-876.
4. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: A review. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1163-1172.
5. Rosebush P, Stewart T, Mazurek MF. Treatment of neuroleptic malignant syndrome: Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991; 159:709-712.
6. Öncü F, Hariri A, Ceylan ME. Nöroleptik malign sendrom. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1998; 11:30-35.
7. Alpay N, Canbek Ö, Karamustafaloğlu N, Karaakin Y. Serum fosfokinaz düzeyi (CPK) normal olan bir nöroleptik malign sendrom (NMS) vakası. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1998; 11:38-40.
8. Bajjoka I, Patel T, O'Sullivan T. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med* 1997; 30:688-700.
9. Dave M. Two Cases of Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1995; 52:1233-1234.
10. Sullivan CF. A possible variant of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1987; 151:689-690.
11. Goldwasser HD, Hooper JF, Spears NM. Concomitant treatment of neuroleptic malignant syndrome and psychosis. *Br J Psychiatry* 1989; 154:102-104.
12. Deng MZ, Chen GQ, Phillips MR. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: A prospective study. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1149-1155.
13. Zubenko G, Pope HG Jr. Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1619-1620.
14. Azorin JM, Bouchacourt M, Lavergne T, Giudicelli S. Syndrome malin des neuroleptiques. Efficacité de la bromocriptine. *Presse Med* 1984; 13:1702.
15. Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA* 1983; 249:386-388.

16. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpay N. Uzun süreli kombine antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010;23:142-144.
17. [Tural Ü, Önder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. \*Psychiatry Clin Neurosci\* 2010; 64:79–87.](#)
18. Arkonaç O, Verimli A, Soysal H, Atalay H, Türkcan A. EKT ile tedavi edilen iki nöroleptik malign sendrom olgusu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 1991; 4:61-63.
19. [Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. \*Crit Care\* 2007; 11:R4 \(doi:10.1186/cc5148\).](#)