



# Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Quetiapine Treatment in a Patient with Ventriculoperitoneal Shunt

## Ventriküloperitoneal Şantlı Bir Hastada Ketiapin Tedavisi ile İlişkili Nöroleptik Malign Sendrom

Yılmaz Zengin, Mustafa İçer, Ercan Gündüz, Ayhan Özhasenekler, Recep Dursun, Murat Orak, Cahfer Güloğlu

Department of Emergency Medicine, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey

### ABSTRACT

**Introduction:** Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life-threatening idiosyncratic reaction during the use of antipsychotic drugs, usually beginning in the first 2 weeks of the treatment. NMS is generally manifested by muscle rigidity, hyperthermia, autonomic instability, altered mental status, tremors, elevated serum creatinine phosphokinase, and leukocytosis.

**Case Report:** A 26-year-old male patient who had a ventriculoperitoneal (V-P) shunt was admitted to the emergency department with complaints of loss of consciousness, fever, respiratory distress, and palpitations. In his history, we learned that treatment of quetiapine 25 mg/day was initiated 6 months ago. After physical examination and laboratory results, the patient, who had a V-P shunt, was primarily considered shunt dysfunction or infection. But, with laboratory parameters and radiographic examinations, we moved away from this diagnosis. He was evaluated as NMS due to the history of antipsychotic drug using, fever, rigidity, tachycardia, tachypnea, confusion, and increase of creatine phosphokinase for the preliminary diagnosis. Since there was no any etiological factor that could explain the clinical process, he was admitted to the medical intensive care with a diagnosis of NMS.

**Conclusion:** NMS is a disorder that can be life-threatening and must be recognized by clinicians.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome, quetiapine, ventriculoperitoneal shunt

**Received:** 06.09.2013 **Accepted:** 06.12.2013

### ÖZET

**Giriş:** Nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde başlayan, nadir görülen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden idiosenkreatik bir reaksiyondur. NMS kas rijiditesi, hipertermi, tremor, otonomik disfonksiyon, serum kreatin fosfokinazda yükselme, lökositoz ve bilinç değişiklikleri ile kendini gösterir.

**Olgu Sunumu:** Yirmi altı yaşında ventriküloperitoneal (V-P) şantlı erkek hasta bilinç kaybı, ateş, solunum sıkıntısı ve çarpıntı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hikayesinde 6 ay önce ketiapin 25 mg/gün tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarından sonra, V-P şantı olan hastada ön planda şant disfonksiyonu ve enfeksiyon düşünüldü. Fakat laboratuvar parametreleri ve radyolojik tetkikleri ile bu tanılardan uzaklaşıldı. Hastanın hikayesinde antipsikotik ilaç kullanımı, ateş, rijidite, taşikardi, takipne, CPK yüksekliği ve konfüzyon olması nedeniyle NMS ön tanısı düşünüldü. Hastada bu klinik tabloyu açıklayabilecek başka bir etiyolojik neden bulunamadığından hasta NMS olarak kabul edilerek dahiliye yoğun bakıma yatırıldı.

**Sonuç:** Nöroleptik malign sendrom yaşamı tehdit edebilen bir durum olduğundan klinisyenler tarafından mutlaka tanınması gereken bir tablodur.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroleptik malign sendrom, ketiapin, ventriküloperitoneal şant

**Geliş Tarihi:** 06.09.2013 **Kabul Tarihi:** 06.12.2013

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Yılmaz Zengin, Department of Emergency Medicine, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey.  
Phone: +90 505 387 13 67 E-mail: yilmazzengin79@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.

## Giriş

Ventriküloperitoneal (V-P) şant yerleştirme işlemi iletim tipi hidrosefali hastalarında tedavi amacıyla kullanılır. Akut ve kronik subdural hematoma, dar ventrikül sendromu, intrakraniyal hipotansiyon, enfeksiyon ve kanama V-P şant işleminin komplikasyonları arasındadır (1).

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) çoğunlukla antipsikotik ilaç tedavisinin ilk iki haftasında ortaya çıkan, nadir ve hayati tehlike riski oluşturan bir durumdur. Sıklıkla genç erişkin erkeklerde görülen NMS klinik olarak, hipertermi, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon, serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme, lökositoz ve şuur bozuklukları ile karşımıza çıkar. Hipotalamik nukleus, nigrostriatal ve mezokortikal yollardaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının NMS patogenezinde rol oynadığı düşünülmekle birlikte son zamanlarda, serotonin, norepinefrin, gama aminobütirik asit ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir. Son yıllarda atipik antipsikotik kullanımına bağlı NMS olguları giderek artmaktadır (2).

NMS prevalansı %0,02-3 oranında görülmekle birlikte hastalık tedavi edilmediğinde mortalitesi %10 gibi yüksek oranda izlenmektedir. Dehidrate, oral alımı azalmış, hiponatremisi olan, ilk defa yüksek doz veya parenteral antipsikotik kullanan, antipsikotik dozun hızla arttırıldığı, ajite, ateşi olan, lityum, antikolinergik veya antidepresan ilaç kullanan hastalarda NMS riski artmaktadır (3, 4).

Bu yazıda iletim tipi hidrosefali nedeni ile V-P şantı olan ve ketiapin kullanımı sonrasında NMS tablosu ortaya çıkan bir hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşında erkek hasta bilinç kaybı, ateş, solunum sıkıntısı ve çarpıntı şikayetleri ile acil servise yakınları tarafından getirildi. Hikayesinde 4 yaşında trafik kazası sonrası gelişen iletim tipi hidrosefali nedeni ile V-P şant işlemi uygulanmış olan hastaya 6 ay önce psikolojik sorunları nedeniyle ketiapin 25 mg/gün tedavisi başlanıldığı, ilaçlarını yakınlarının gözetiminde kullandığı, ilaç dozunda herhangi bir değişiklik yapılmadığı ve bunun dışında ek ilaç alımı olmadığı öğrenildi. Mevcut şikayetleri giderek artan ve yaklaşık bir haftadır oral alımı azalan hasta acil servise getirilmiş.

Fizik muayenesinde genel durum orta, şuur konfüze, Glasgow Koma Skalası (GKS) 13 (E3V4M6) ve dehidrate görünümde idi. Ateş 39,5°C, nabız 125/dakika, solunum sayısı 32/dakika ve kan basıncı 90/50mmHg idi. Üst ve alt ekstremitelerde bilateral yaygın rijiditesi olan hastanın diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi ve enfeksiyonu düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde; Üre: 43 mg/dL, kreatinin: 1,06 mg/dL, Na: 150 mg/dL, K: 3,8 mg/dL, Ca: 10,1 mg/dL, Cl: 114 mg/dL, Albumin: 4,65 gr/dL, kreatin fosfokinaz (CPK): 1815 U/L(N:30-200 U/L), ALT: 82 mg/dL, AST: 78 mg/dL, ALP: 96 mg/dL, GGT: 106 mg/dL, T.bil: 0,9 mg/dL, Glukoz: 93 mg/dL ve LDH: 295 U/L idi. Tam kanda lökosit: 10400 k/µl Hb: 17,1 gr/dL Hct: %49,6 ve sedim: 5 mm/h idi. Tam idrar tetkiki

normal ve arter kan gazında patolojik bulgu saptanmadı. EKG'de sinüs taşikardisi mevcuttu. Hastanın beyin omurilik sıvı (BOS) basıncı ve incelemesi normal olarak değerlendirildi. Beyin tomografisinde lateral ve üçüncü ventriküllerde dilatasyon dışında anormal bulgu saptanmadı.

V-P şantı olan hastada ön planda şant disfonksiyonu ve enfeksiyon düşünüldü. Laboratuvar parametreleri ve radyolojik tetkikleri normal olan hasta beyin cerrahi bölümü ile konsülte edilerek V-P şant disfonksiyonu dışlandı. Hastanın hikayesinde antipsikotik kullanımı olması, fizik muayenesinde ateş, rijidite, taşikardi, takipne ve konfüzyon saptanması ve laboratuvar tetkiklerinde CPK yüksekliği tespit edilmesi üzerine hastada NMS ön tanısı düşünüldü. Hastanın klinik tablosunu açıklayabilecek daha güçlü başka bir etiyolojik neden bulunmadığından hasta NMS olarak kabul edilerek dahiliye yoğun bakıma yatırıldı. Hastaya bromokriptin ve destek tedavi verildi. Takiplerinde genel durumu düzelen CPK değerleri normal düzeylere gerileyen hasta yatışının 14. gününde şifa ile taburcu edildi.

## Tartışma

NMS, ketiapin, risperidon, klozapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler de dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçlara karşı gelişebilen, potansiyel olarak ölümcül olan en ciddi yan etki olarak tanımlanır. Büyük oranda dopaminerjik reseptör afinitesi yüksek ilaçlarla ortaya çıktığı bilinen NMS, antipsikotik kullananlarda %0,02-3 oranında görülmektedir (5). Önceki yıllara oranla prevalansında gözlenen azalma yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesi, daha düşük doz antipsikotik kullanılması ve daha az çoklu tedavi yapılması gibi sebeplere bağlanmaktadır. NMS, ilaç kullanım süresi ve dozu ile bağımsız bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antipsikotik ilaç kullanımının ilk 10 günü içinde görülmekle birlikte tedavinin herhangi bir döneminde de ortaya çıkabilir. Bizim olgumuzda çoğunluğun aksine tedavinin 6. ayında ve düşük doz ketiapin kullanımı ile gelişmiştir (6).

NMS'una yatkınlık oluşturan faktörler arasında; antipsikotik ilaçların yüksek doz kullanımı, hızlı doz artışı, ilacın yeni başlanmış olması, kas içi kullanımı ve depo formlarının kullanımı (2), dehidratasyon, malnutrisyon, ileri yaş, erkek cinsiyeti, nöropsikiyatrik bozukluklar, travmatik beyin hasarı, ajitasyon, organik beyin hasarı, dopamin aktivitesi veya reseptör fonksiyonlarını etkileyen daha önceden bulunan yapısal beyin bozuklukları, demir eksikliği, minör enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, ve eş zamanlı olarak antiemetik, lityum, antikolinergik ajanlar ve bazı antidepresanların kullanımı yer almaktadır (7). Olgumuzda çocukluk çağına geçirdiği trafik kazasına bağlı hidrosefali nedeniyle V-P şant olması hastada travmatik beyin hasarı olduğunu gösterir ve bu durum da NMS oluşumunda kolaylaştırıcı faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca hastanın serum sodyum değerinin 150 mmol/L olması yaklaşık bir haftadır oral alımın azalması sonrası gelişen dehidratasyona bağlı olabilir. Dehidratasyonun ise olgumuzdaki diğer bir kolaylaştırıcı faktör olduğunu düşünmekteyiz.

V-P şantı olan hastalarda bilinç bozukluğu ve genel durumda bozulma görüldüğünde ön planda şant disfonksiyonu ve enfeksiyon

düşünümelidir (1). Şant disfonksiyonu olan tüm hastalara nörolojik ve radyolojik incelemeler eksiksiz yapılmalıdır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), abdominal ultrasonografi (USG) ve tüm şant sistemi gösterecek düz X-ray filmi yapılmalıdır (8). Şant enfeksiyonlarının kesin tanısı BOS ve doğrudan şantın incelenmesi ile konulabilir (1). Hastamızda ayırıcı tanıda V-P şant disfonksiyonu gerekli radyolojik tetkikler yapılarak ve beyin cerrahi bölümü ile konsülte edilerek dışlandı. Şant enfeksiyonu ise BOS incelemesi ve NMS'u destekleyen klinik bulgulara bağlı olarak dışlandı.

NMS'un tüm bulguları her zaman bir arada bulunmamakla birlikte genellikle ekstrapiramidal belirtiler otonomik belirtilerden daha önce başlamaktadır. Sık görülen laboratuvar bulguları arasında CPK artışı, lökositoz (sola kaymayla birlikte 10.000-40.000 hücre/mm<sup>3</sup>) ve myoglobinüri yer alır [5]. Tanı için oldukça sık kullanılan tanı kriterlerinden birisi olan Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuş DSM-IV(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) tanı kriterlerinden yararlanılabilir. DSM-IV'e göre NMS tanısı, majör bulgulardan (kas rijiditesi ve yüksek ateş) her ikisi, minör bulgulardan ( terleme, disfaji, titreme, inkontinans, bilinç değişikliği, mutizm, taşikardi, yüksek veya değişken kan basıncı, lökositoz ve kas hasarını gösteren CPK yüksekliği gibi laboratuvar bulguları) en az iki veya daha fazlasının varlığı ile konulmaktadır [9]. Bizim olgumuzda ise NMS'una ait 2 major (ateş ve rijidite) ve 4 minör (taşikardi, takipne, CPK yüksekliği, konfüzyon) kriter mevcuttu.

NMS sonrasında eklem kontraktürleri, hafif bilişsel kayıplar, tremor ve ekstrapiramidal sistem bulguları gibi kalıcı sekel düzeyinin %3,3-10 oranında olduğu bildirilmektedir. Solunum problemi, kardiyak arrest veya kas yıkımına bağlı gelişen böbrek yetmezliği gibi sebeplere bağlı olarak NMS %4-30 oranında mortalite ile sonuçlanmaktadır (7). Olgumuzda herhangi bir komplikasyon gelişmeden tedaviyle iyileşme sağlanmıştır.

NMS tedavisinde tetikleyici ajanın kesilmesi, hava yolu açıklığı ile solunumun sağlanması, hastanın soğutulması ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi için intravenöz destek tedavisi gerekir. Elektrolit düzeyleri, idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonları dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Akut tedavide soğuk uygulama, buz torbaları, dantrolen ve diazepam uygulanabilir. Antikolinerjik ilaçların kullanımı terlemeye neden olabildiklerinden önerilmemesine rağmen bromokriptin ve dopamin (D2) reseptör agonistleri ilaç tedavisinde kullanılabilir. Dirençli olgular için elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulaması da tedavi önerileri arasında yer almaktadır (2-4, 7). İyileşme takibinde CPK düzeyi ölçümleri kullanılabilir (10). Sunulan olgumuz yoğun bakım koşullarında takip edilmiş, bromokriptin (5 mg günde üç kez oral) ve uygun destek tedavi ile başlangıçta normal sınırların üzerinde olan CPK düzeyleri normal sınırlara dönmüş ve hasta klinik olarak iyileşme göstermiştir.

## Sonuç

NMS yaşamı tehdit edebilen bir durum olduğundan klinisyenler tarafından mutlaka tanınması gereken bir tablodur. NMS gelişimi açısından bazı risk faktörleri tanımlanmasına rağmen hastalardan hangilerinin mortalite ve sekeller açısından daha fazla risk altında olduğu ve ya ilacın hangi dozu ile NMS gelişimine ait bir risk faktörünün

olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle V-P şantlı hastalarda antipsikotik ilaç kullanım öyküsü de mevcut ise NMS gelişme riskinin arttığı bilinmeli ve ayırıcı tanıda NMS akılda tutulmalıdır.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from the patient's father.

**Peer review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Y.Z.; Design - Y.Z.; Supervision - M.O., C.G.; Funding - M.İ.; Materials - R.D., E.G.; Data Collection and/or Processing - R.D., E.G.; Analysis and/or Interpretation - Y.Z.; Literature Review - Y.Z., M.İ.; Writer - Y.Z.; Critical Review - A.Ö.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Hasta Onamı:** Hasta onamı hastanın babasından alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Y.Z.; Tasarım - Y.Z.; Denetleme - M.O., C.G.; Kaynaklar - M.İ.; Malzemeler - R.D., E.G.; Veri toplanması ve/veya işleme - R.D., E.G.; Analiz ve/veya yorum - Y.Z.; Literatür taraması - Y.Z., M.İ.; Yazıyı yazan - Y.Z.; Eleştirel İnceleme - A.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

- Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery, 6th edition. Lakeland, Florida: Greenberg Graphics, 2006: 187-99.
- Kamışlı Ö, Özcan Ö, Kaplan Y, Özcan C. Ergen Hastada Aripiprazole Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu. Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 260-2.
- Akyüz F, Oflaz S, Üstün C, Karlıdağ GE, Demirel İ. Neuroleptic Malignant Syndrome During the use of Extended Release Quetiapine: A Case Report. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012; 22: 352-4.
- Erol A, Putgöl G, Mete L, Sert E. Klozapin Kullanımına Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom ve Ardışık Katatonî: Olgu Sunumu. Türk Psikiyatri Dergisi 2013; 24: 140-4.
- Kadiroğlu AK, Ebik B, Kaya Ö, Yıldırım S, Bez Y. Nöroleptik Malign Sendrom Tanılı Üç Olgu: Ayırıcı Tanı ve Predispozan Nedenler. Yoğun Bakım Derg 2011; 3: 67-70.
- Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic Malignant Syndrome Secondary to Quetiapine. Ann Pharmacother 2009; 43: 785-91. [CrossRef]
- Harmancı H, Taycan SE, Çelikel FÇ, Ünalı HK, Kurt G. Tek Doz Olanzapin İle Gelişen Ölümcül Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2013; 26: 106-10.
- Karataş MA, Dağtekin A, Avcı E, Bağdatoğlu C. Şant Disfonksiyonları. Türk Nöroşirurji Dergisi 2013; 23: 202-7.
- Koç F, Kekeç Z. Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2008; 8: 133-5.
- Yen H, Tsai S. Neuroleptic malignant syndrome associated with haloperidol treatment in a patient with head injury. Formosan Journal of Surgery 2013; 46: 87-9. [CrossRef]