

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/272802438>

# Ergen Hastada Aripiprazole Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu

Article in *Noropsikiyatri Arsivi* · September 2011

DOI: 10.4274/npa.5478

CITATIONS

2

READS

230

4 authors, including:



**Özden Çalışkan Kanişlı**

Inonu University

66 PUBLICATIONS 90 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Abdulcemal Ozcan**

Inonu University

72 PUBLICATIONS 624 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Clot behind the blood: Cerebral vein thrombosis presenting with subarachnoid haemorrhage in a 28-week pregnant woman. [View project](#)

All content following this page was uploaded by **Özden Çalışkan Kanişlı** on 11 October 2015.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references [underlined in blue](#) are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

## Ergen Hastada Aripiprazole Bağlı Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu

### Aripiprazole and Neuroleptic Malignant Syndrome in an Adolescent Patient: A Case Report

Özden KAMIŞLI, Özlem ÖZCAN\*, Yüksel KAPLAN, Cemal ÖZCAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

#### ÖZET

Nöroleptik Malign Sendrom(NMS) sıklıkla antipsikotik kullanımına bağlı, nadir görülen bir sendromdur. Bu sendromda genellikle hipertermi, kas rigiditesi, otonomik bozukluklar, mental durum değişiklikleri, tremor, serum kreatinfosfokinaz yüksekliği ve lökositoz görülür. Aripiprazol şizofreni tedavisinde kullanılan yeni bir antipsikotiktir. Bu yazıda otizm ve mental retardasyon tanısı ile takip edilen ergen bir hastada düşük doz aripiprazol kullanımı ile ortaya çıkan NMS tablosu tartışılacaktır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 260-2*)

**Anahtar kelimeler:** Çocuk-ergen, Nöroleptik malign sendrom, Aripiprazol, Mental retardasyon

#### ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare disorder seen most often in patients exposed to antipsychotic medications. This syndrome is generally manifested by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered mental status, tremors, elevated serum creatinine phosphokinase and leucocytosis. Aripiprazole is a new antipsychotic approved for the treatment of schizophrenia. In this report we discussed a case of a mentally retarded and autistic adolescent whom developed NMS after low dose aripiprazole. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 260-2*)

**Key words:** Child-adolescent, Neuroleptic malignant syndrome, Aripiprazole, Mental retardation

#### Giriş

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) antipsikotik ilaçların nadiren ortaya çıkan ancak hayati tehlike riski oluşturan bir komplikasyonudur (1-5). Genellikle yetişkinlerde görülür. Klinik olarak hipertermi, muskuler rijidite, otonomik disfonksiyon, serum kreatinfosfokinaz (CPK) düzeyinde yükselme, lökositoz ve şuur bozuklukları görülebilir (6-7).

NMS'nin patogenezinde; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda, dopamin blokajı ile birlikte serotonin, norepinefrin, GABA ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da patogenezinde yer aldığı ileri sürülmektedir(2). NMS, genellikle potent antipsikotiklerin kullanılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta atipik antipsikotiklerin NMS açısından daha az riskli olduğu düşünülürken, son yıllarda bu ilaçların yaygın olarak kullanımıyla birlikte, atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS olguları da artmaktadır (5-9).

Aripiprazol, dopamin D2 reseptörü (D2) ve serotonin 1A reseptörü üzerine kısmi agonistik etkisi olan, "dopaminerjik sistem stabilizatörü" olarak tanımlanan yeni bir antipsikotik ilaçtır (10,11). Kısmi agonistik etkisi nedeniyle nigrostriatal yolakta dopaminerjik aktiviteyi azaltarak ekstrapiramidal yan etkilere neden olmadığı ileri sürülmektedir (11,12).

Bu yazıda otizm ve mental retardasyon tanısı ile takip edilen ergen bir hastada düşük doz aripiprazol kullanımı ile ortaya çıkan NMS tablosu tartışılacaktır.

#### Olgu

On altı yaşında erkek olgu, ellerde titreme, uykusuzluk, huzursuzluk, yemek yememe şikâyetleri ile acil servisimize başvurdu. 10 yıldır otizm ve mental retardasyon tanılarıyla çocuk psikiyatrisi tarafından takip edilmekteydi. Saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme, hiperaktivite gibi davranış problemleri ve uykusuzluğu olan hasta yaklaşık 4 ay boyunca risperidon 1 mg/gün kullanmıştı. Aile ilacı doktoruna danışmadan kesmiş, 1

ay boyunca hasta hiçbir ilaç tedavisi almamıştı. Bir hafta önce şikâyetlerinin artması üzerine aile hastanemiz çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvurmuş, aripiprazol 5 mg/gün başlanılmıştı. İlaç başlandıktan 5 gün sonra donuk bakma, terleme, huzursuzluk, yemek yememe, uyuyamama ve ellerde titreme şikâyetleri başlamıştı. Genel durumu giderek kötüleşen hasta acil servise getirilmişti.

Fizik muayenede ateşi 37,4 C idi. Tansiyon arteryel 140/80mmHg olarak ölçüldü. Nörolojik muayenede bilinç açıktı, kooperasyon kurulamıyordu. Ajitasyonu vardı. Bilateral yaygın rigidite ve her iki üst ekstremitede postural tremoru vardı.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında beyaz küre 13000 idi. Kan şekeri, üre, BUN, kreatinin, serum protein düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. CPK değeri 943 U/L (N:30-200 U/L) idi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Tam idrar tetkiki normaldi. EKG, Beyin BT ve EEG normaldi. Acil serviste nöroleptik malign sendrom ön tanısı konulan hasta yatırıldı.

Klinik izlemede hasta monitorize edildi. Kullanmakta olduğu tüm ilaçları kesildi, periferik soğuk uygulamasına ve maske ile oksijen (2-4 l/dk) verilmesine başlandı. Kan gazı ve biyokimya incelemeleri yapıldı. Bromokriptin (7,5 mg/gün) tedavisine başlandı. Kan CPK düzeyi dokuzuncu günde normale (82 U/L) döndü. İzlemede NMS'ye bağlı komplikasyon gelişmeyen hasta oral almaya başladı, kısmen kooperasyon kurulabiliyordu, uykusuzluğu belirgin düzeldi. Rigidite ve tremorları düzelen hasta on ikinci günde poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi.

## Tartışma

Antipsikotik kullananlarda %0.02-3 oranında NMS görülebilir (7). NMS yüksek potensli nöroleptik kullanımı sonrası ortaya çıkabileceği gibi düşük potensli nöroleptik kullanımı sonrasında da görülebilir. 1991-2007 yılları arasında çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotiklere bağlı 16'sının NMS kriterlerini tam olarak karşıladığı toplam 20 olgu bildirilmiştir (13).

Aripiprazol, dopamin D2 reseptörü (D2) ve serotonin 1A reseptörü üzerine kısmi agonistik etkisi olan, "dopaminerjik sistem stabilizatörü" olarak tanımlanan yan etkilerinin az olduğu vurgulanan yeni bir antipsikotik ilaçtır (10,11). Kısmi agonistik etkisi nedeniyle nigrostriatal yolda dopaminerjik aktiviteyi azaltarak ekstrapiramidal yan etkilere neden olmadığı ileri sürülmektedir (11,12). Aripiprazole bağlı NMS az sayıda, olgu sunumu olarak yazında bildirilmiştir (4,7,8,9,14)

NMS; genellikle antipsikotik ilaç kullanımını takip eden ilk 10 gün içinde olmakla birlikte, tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. İlaç kullanım süresinden ve dozundan bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir (1). Hastamızda da benzer şekilde tedavi başladıktan 5 gün sonra NMS belirtileri ortaya çıktı. Daha önceden bildirilmiş olgularda 10mg ve üzeri dozlarda (15) aripiprazol ile nöroleptik malign sendrom ortaya çıkmış iken bizim olgumuzda sadece 5 mg aripiprazole ile NMS ortaya çıkmıştır. Şimdiye kadar bildirilmiş en düşük doz olması açısından bu olgu sunumu önem taşımaktadır.

Etyolojide antiemetiklerin kullanımı, mental retardasyon, elektrolit düzensizlikleri, organik beyin sendromu, malnütrisyon, çevresel nemlilik ve nadiren kış mevsimi rol oynar (2). Hastamızın otizm ile birlikte mental retardasyonun olması ve daha önceden 4 ay süreyle risperidon tedavisi almış olması dopaminerjik reseptör duyarlılığını artırarak NMS gelişimine zemin hazırlamış olabilir (4,16,17).

NMS çocuk ve ergenlerde erişkinlere benzer bir klinik tablo ile seyrederek. Ancak çocuklarda erişkinlere göre distoni daha sık ortaya çıkarken, tremor daha nadir görülür (18). Çocuk ve ergen yaş grubunda atipik antipsikotik kullanımına bağlı gelişen 23 olgunun incelendiği gözden geçirme yazısında, en yaygın belirtiler CPK'da yükselme (%100), ateş (%78), taşikardi (%74), rijidite (%70) ve bilinç bozukluğu (%61) olarak bildirilmiştir (14). Olgumuzda klinik bulgulardan distoni, tremor, CPK'da yükselme daha ön planda olup, hipertermi belirgin değildi. Aripiprazole bağlı gelişen NMS olgularında hiperterminin belirgin bir bulgu olmaması, bu molekülün termoregulator sistem üzerinde kısıtlı etkisi olmasına bağlanabilir. Atipik antipsikotiklerin belirgin ateş yükselmesi olmaksızın klinik olarak daha hafif veya atipik bir formda bir NMS'ye yol açabileceği de bildirilmiştir (4). Bizim hastamızda da subfebril ateş mevcuttu ve takiplerde daha yüksek ateşe rastlanmadı.

Hastamızın acil servise başvuru nedeni titreme, uykusuzluk, huzursuzluk ve yemek yememe idi. Bu semptomların birçoğu aripiprazol tedavisine başlanılmasına yol açan önceki semptomları ile örtüşüyordu. Özellikle mental retardasyon, otizm gibi bilişsel işlevleri önemli ölçüde etkileyen psikiyatrik tablolar semptomları maskeleyerek NMS gibi atipik seyredebilen ancak ölümcül olabilen ilaç etkilerinin acil servislere atlanmasına yol açabilir. Bu olguda NMS'nin altta yatan neden olabileceğini düşünülmesi tanı ve tedavi sürecini olumlu olarak yönlendirmiştir.

Ayırıcı tanıda malign hipertermi, intrakranial kitle, santral antikolinergik sendrom, intoksikasyon, santral sinir sistemi infeksiyonları, ilaçlara bağlı hipertermi ve toksik serotonin sendromu yer alır (2,3). Hastamızda EEG, Kranyal görüntüleme ve diğer laboratuvar incelemeleri ile ayırıcı tanılar dışlandı.

NMS tedavisinde etkili ilaçlar; dantrolen, bromokriptin, amantadin, levodopa (L-Dopa), Elektrokonvülfiz tedavi(EKT), nifedipin ve nöromusküler blokerlerdir (2,3). On sekiz yaşın altındaki hastalarda ise L-dopa ve özellikle bromokriptinin etkili olduğu ancak dantrolen ve EKT'nin erişkinlerde etkili olmasına rağmen bu yaş grubunda yarar sağlamadığı gösterilmiştir (18). Hastamız bromokriptin tedavisine iyi yanıt vermiştir.

NMS'de mortalite oranı %4-30 arasında bildirilmiştir (6). Otonomik disfonksiyon, rijiditeye bağlı gelişen solunum sıkıntısı ve hemodinamik instabilitenin yakın takip ve tedavisi mortaliteyi etkileyen faktörlerdir (2). Çocuk ve ergenlerde ölümler olabileceği gibi, tedavi sonrasında ciddi sekeller de gelişebilir (18). Yazın gözden geçirildiğinde, çocuk ve ergen yaş grubunda atipik antipsikotiklere bağlı gelişen NMS olgularında şu ana dek ölüm bildirilmediği dikkat çekmektedir (14).

Çocuk ve ergen hastalarda, tüm dünyada antipsikotik kullanım alanları ve miktarı her geçen gün artmaktadır. Özellikle yan etki profilinin daha az olduğu bilinen atipik antipsikotikler sıklıkla reçete edilmektedir (19). Sonuç olarak, çocuk ve ergenlerde antipsikotik kullanırken dikkatli olunmalı, atipik antipsikotiklerin düşük dozlarda dahi, özellikle risk faktörleri de varsa NMS gibi ölümcül olabilen yan etkilere yol açabileceği akılda tutulmalıdır. NMS gelişebileceği olasılığını düşünmek, belirtilerin varlığında tedavi sürecini hızlandırarak mortaliteyi azaltacaktır.

## Kaynaklar

1. Orhan Ö, Zencirci B, Öksüz H ve ark. Nöroleptik Malign Sendrom: Tedaviye Sertralin Ekleme Sonrası Ortaya Çıkan Bir Olgunun Sunumu. Klinik Psikiyatri Bülteni 2007; 17:30-3. [Abstract] / [Full Text]
2. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. AÜTD 2003; 35:23-6. [PDF]

3. Ty EB, Rothner AD. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2001; 16:157-63. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
4. Hammerman S, Lam C, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome and aripiprazole. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 45:639-41.
5. Chakraborty N, Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19:351-3. [[Abstract](#)]
6. Brunelle J, Guigueno S, Gouin P et al. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Psychopharmacol*. 2007; 27:212-4.
7. Molina D, Tingle LE, Lu X. Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9: 148-50. [[Abstract](#)]
8. Marshall PB, Mellman TA, Nguyen SX. Neuroleptic malignant syndrome with the addition of aripiprazole to olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1488-9. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
9. Kang SG, Lee HJ, Lee MS, Kim L, Park JS. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 534. [[Abstract](#)]
10. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 923-4. [[Abstract](#)]
11. Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, et al. Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25:96-99. [[Abstract](#)]
12. Marder SR, McQuade RD, Stock E et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003; 61:123-36. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
13. Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Atypical Antipsychotics in Pediatric Patients: A Review of Published Cases. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1157-65. [[Abstract](#)]
14. Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents on atypical antipsychotic medication: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19:415-22. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
15. Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. Neuroleptic Malignant Syndrome From Aripiprazole in an Agitated Pediatric Patient. *Clinical neuropharmacology*. 2007; 30:47-51. [[Abstract](#)]
16. Boyd RD. Neuroleptic malignant syndrome and mental retardation: review and analysis of 29 cases. *Am J Ment Retard*. 1993; 98:143-55. [[Abstract](#)]
17. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr, et al. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20:257-9. [[Abstract](#)]
18. Silva RR, Munoz DM, Alpert M et al. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38:187-194. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
19. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47:9-20. [[Abstract](#)]