

## Donepezil Kullanan Bir Hastada Düşük Doz Ketiyapine Bağlı Olarak Gelişen Atipik Nöroleptik Malign Sendrom

### Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Induced by Low Dose Quetiapine in a Patient Treated with Donepezil

Elçin ÖZÇELİK EROĞLU<sup>1</sup>, M. İrem YILDIZ<sup>1</sup>, M. Kâzım YAZICI<sup>1</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

Nöroleptik malign sendrom nadir görülen ancak hastalık ve ölüme neden olan bir idiosenkratik ilaç tepkisidir. Kaslarda katılık ve ateş ana belirtiler olarak kabul edilmekle birlikte tanı ölçütlerinde fikir birliği bulunmamaktadır. Tanı ölçütlerindeki esneklik atipik vakaların tanınmasına olanak sağlamaktadır. Atipik antipsikotiklerin düşük dozlarının kullanımıyla nöroleptik malign sendrom gelişebileceğinin

akılda tutulması; hızlı bir şekilde tanı konulması, hastalık ve ölüm riskinin azalması bakımından önemlidir. Bu vakada düşük dozda ketiyapine kullanımı ile ortaya çıkan atipik nöroleptik malign sendrom tablosunun ve ortaya çıkışını kolaylaştıran risk faktörlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ketiyapine, antipsikotik ilaçlar, donepezil, kolinesteraz inhibitörleri, nöroleptik malign sendrom

#### ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome is a rare idiosyncratic drug reaction that causes morbidity and mortality. Although muscle rigidity and fever are accepted as major symptoms, there is no consensus on the diagnostic criteria. This flexibility in diagnostic criteria allows for the diagnosis of atypical cases. Keeping in mind that neuroleptic malignant syndrome may also occur with the use of low doses of atypical antipsychotics is important for making the diagnosis quickly and reducing the risk of

morbidity and mortality. In this report, we aim to present a case with atypical neuroleptic malignant syndrome associated with the use of very low dose quetiapine and discuss the risk factors that facilitate its emergence.

**Keywords:** Quetiapine, antipsychotic agents, donepezil, cholinesterase inhibitors, neuroleptic malignant syndrome

**Cite this article as:** Özçelik Eroğlu E, Yıldız Mİ, Yazıcı MK. Donepezil Kullanan Bir Hastada Düşük Doz Ketiyapine Bağlı Olarak Gelişen Atipik Nöroleptik Malign Sendrom. Arch Neuropsychiatry 2021;58:166-168.

#### GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS), nadir görülen ancak hastalık ve ölüme neden olan idiosenkratik ilaç tepkisidir (1). Bu sendromda dopamin antagonistlerinin kullanılması sırasında kişisel bir tepki olarak yüksek ateş, katılık, zihin durumunda değişiklikler, kreatin kinazda yükseklik, sempatik sinir sisteminde işlev bozukluğu ortaya çıkmaktadır (2). Nöroleptik malign sendrom belirtileri genellikle antipsikotikler başlandıktan ya da doz artırıldıktan sonraki iki hafta içinde görülmekle birlikte tedavinin herhangi bir döneminde doz değişikliği yapılmadan da ortaya çıkabilmektedir (3, 4).

Nöroleptik malign sendrom, ilk kez 1960 yılında haloperidol kullanımına bağlı bir komplikasyon olarak tanımlanmış (5), sonraki yıllarda bildirilen NMS sayıları hızlı bir şekilde artmıştır (6). Tipik antipsikotik ilaçlar ile NMS daha sık görülmekle birlikte literatürde ketiyapine dâhil pek çok atipik antipsikotik ile de NMS vakaları bildirilmiştir (1, 7). Atipik antipsikotiklerin etki mekanizmalarındaki farklılıklardan dolayı bu ilaçlarla meydana gelen NMS'nin nicelik ve nitelik olarak tipik antipsikotiklerin neden olduğu NMS'den farklı klinik görünümde olabildiği belirtilmiştir (7). Kaslarda sertlik ve ateş ana belirtiler olarak kabul edilmekle birlikte,

farklı kılavuzlarda farklı tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Tanı ölçütlerindeki esneklik atipik vakaların tanınmasına olanak sağlamaktadır (1).

Bu vakada düşük doz ketiyapine kullanımı ile ortaya çıkan atipik NMS tablosu ve risk faktörleri tartışılacaktır.

#### VAKA

Seksen dört yaşında erkek hasta, son 2-3 gündür olan uyku hali, az yemek yeme, az sıvı tüketme, güçsüzlük ve idrar kaçırma şikâyetleriyle yakınları tarafından hastanemiz acil servisine getirildi. Enfeksiyon hastalıkları, nöroloji, dâhiliye ve kardiyoloji bölümleri tarafından değerlendirildikten sonra psikiyatri konsültasyonu istenmesi üzerine hasta acil serviste görüldü. Dâhili özgeçmişinde tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay tanıları olduğu, metformin 2000 mg/gün, repaglinid 2 mg/gün, insülin glargin 11 ünite/gün, asetil salisilik asit 100 mg/gün, klopidogrel 75 mg/gün, pentoksifilin 600 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün, pantoprazol

40 mg/gün tedavilerini 1 yıldan uzun süredir düzenli olarak kullandığı öğrenildi. Psikiyatrik özgeçmişinde iki yıl önce polikliniğimize unutkanlık şikâyetiyle başvurduğu, unutkanlığının isimleri unutmama, gündelik hayat için gerekli etkinliklerde azalma, şehir içinde yalnız seyahat edememe ve yönünü bulamama şeklinde olduğu, demans tanısıyla donepezil 10 mg/gün tedavisi başlandığı hastane kayıtlarından öğrenildi. Üç ay önce başka bir klinikte uykusuzluk ve sinirlilik şikâyetleri nedeniyle ketiyanın 12,5 mg/gün başlandığı ve donepezil 10 mg/gün tedavisine devam ettiği öğrenildi.

Acil servisteki fizik muayenesinde baş, boyun, karın ve kalp muayenesi normal olarak değerlendirildi, dinlemeyle akciğerlerinde yaygın raller saptandı. Hastanın nörolojik muayenesinde; bilinç bulanıklığı, yer ve zaman yöneliminde bozukluk, isimlendirme ve tekrarlamada bozukluk, kol ve ön kol fleksör kaslarında sertlik olduğu saptandı. Kranial sinir ve motor sistem muayenesinde herhangi bir patoloji, duyu kusuru ve ense sertliği saptanmadı. Ruhsal durum muayenesinde kısıtlı iş birliği yaptığı, yer ve zaman yöneliminin bozuk, dikkatinin dağınık olduğu ve dikkatini sürdürmekte güçlük çektiği, düşünce sürecinde perseverasyon olduğu saptandı.

Hastanın acil servise geldiğinde bakılan yaşam bulguları; vücut sıcaklığı 37,7°C, nabız 77/dk, solunum sayısı 24/dk, arteryel kan basıncı 148/74 mmHg idi. Glasgow Koma Skoru 14 hesaplandı. Tam kan sayımı tetkikinde lökosit 11,2×10<sup>3</sup>/µL eritrosit 4,36×10<sup>6</sup>/µL ve hematokrit %35,7, trombosit 141×10<sup>3</sup>/µL, sedimentasyon 54 mm/saat ve CRP 8,11 mg/dL olarak saptandı. Biyokimya tetkiklerinde tokluk kan şekeri 316 mg/dL, kreatinin 1,45 mg/dL, kan üre azotu 30,59 mg/dL, GFR 43,91 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatin kinaz (CK) 585 µg/L, myoglobin 810,1 µg/L değerlerinde saptanırken; kan elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak enzimler normal sınırlar içinde değerlendirildi. Tam idrar tetkikinde proteinüri, glukozüri saptandı, keton ve nitrit negatif geldi. Akciğer filminde herhangi bir infiltrasyon alanı saptanmadı. EKG'sinin sinus ritminde olduğu görüldü. Bilgisayarlı beyin tomografisinde ve kranial manyetik rezonans görüntülemesinde kanama ya da akut iskemik lezyon saptanmadı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %55 olup sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Bu bulgularla ilgili bölümler tarafından yeniden değerlendirilen hastada akciğer enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, akut serebrovasküler olay, akut koroner sendrom ve diyabetik ketoasidoz gibi mevcut tabloyu açıklayabilecek nedenler dışlandı. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ağızdan sıvı alımındaki bozulmaya bağlı akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi.

Kaslarda sertlik, yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, kan basıncındaki yükseklik, solunum sayısındaki artış, lökositoz, total CK ve myoglobin düzeylerinin yüksek olması üzerine NMS ön tanısıyla hastanın kullandığı ilaçlardan sadece ketiyanın kesildi ve diğer ilaçlara devam edildi, sıvı tedavisi başlandı. Kreatin kinaz, myoglobin ve lökosit değerleri iki gün sonra normal değerlere gerileyen hastanın kaslarındaki sertlik ve bilinç bulanıklığı bir hafta sonra düzeldi.

## TARTIŞMA

Bu yazıda düşük doz ketiyanın kullanımı sırasında ortaya çıkan atipik nöroleptik malign sendrom vakası sunulmuştur.

Nöroleptik malign sendrom tanısı için en az 10 farklı tanı ölçütü tanımlanmakla birlikte ölçütler için fikir birliği yoktur (7, 8). Kaslarda sertleşme, vücut sıcaklığının 37,5°C'nin üstüne çıkması, zihin durumu değişiklikleri, otonom işlev bozukluğu, lökositoz, CK yüksekliği birçok kılavuzda ortak ölçütler olmakla birlikte yutma bozukluğu, katatoni, mutizm, inkontinans ve metabolik asidoz ile birlikte diğer dâhili rahatsızlıkların dışlanmasını tanı ölçütü olarak öneren kılavuzlar da vardır (7, 8). Bu vakada hafif şiddette kurşun boru sertliği ve 37,5°C'nin üstünde vücut sıcaklığı, zihinsel değişikliklerin olması, lökositoz, CK yüksekliği,

kan basıncı ve solunum sayısında artma gibi otonom işlev bozukluğu belirtilerinin saptanması ve diğer olası nedenlerin dışlanması atipik NMS tanısını desteklemektedir. Yemek yememe, su içmeme, düşünce sürecinde perseverasyonlar katatoniye telkin etmekle birlikte bazı yazarlar tarafından katatoni bulgularının NMS tanı ölçütleri arasında sayıldığı akıld tutulmalıdır (9). Ayrıca ketiyanın kullanan bir hastada görülen otonom işlev bozukluğu ve zihin durumu değişiklikleri ketiyanın antikolinergik ya da serotoninerjik etkileri ile de ilişkili olabileceğinden ayrıca tanıda merkezi antikolinergik sendrom ya da serotonin sendromu (SS) da düşünölmelidir (10, 11). Hasta antikolinergik etkisi olan başka bir ilaç kullanmadığından ve çevresel antikolinergik etkiler görülmediğinden bu olasılık dışlanmıştır. Ketiyanına bağlı SS'nin yazında sıklıkla serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılmasına bağlı geliştiği bildirilmekle birlikte ketiyanın tek başına da bir etken olabileceği belirtilmiştir (12). Sunulan hastada bağırsak seslerinde artma, ishal, titreme, göz bebeklerinde büyüme, refleks artışı, klonus, miyoklonus bulgularının olmaması ile SS tanısından uzaklaşmıştır. Nöroleptik malign sendrom tanısı düşünölen hastalarda ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde kolinesteraz inhibitörleri, özellikle de donepezilin tek başına ya da antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanımına bağlı nöroleptik malign sendrom tanısı konulan vakalar bildirilmiş (13, 14), dopamin ile asetilkolin arasındaki dengesizliğin NMS'ye yatkınlığı olan kişilerde belirtilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabileceği öne sürölmüştür (14). İki yıldır demans tanısı ile donepezil kullanmakta olan hastanın NMS ön tanısı ile ketiyanın tedavisinin kesilmesinden sonra diğer ilaçlara devam edildiği halde NMS tablosu düzelmiştir. Bu nedenle donepezilin düşük doz ketiyanın kullanımı ile görölen NMS tablosunun gelişmesini kolaylaştıran etmenlerden biri olduğu, NMS tablosunu başlatan temel etmenin ketiyanın kullanımı olduğu düşünölmüştür.

Nöroleptik malign sendrom fizyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak dopamin blokajının tetikleyici bir rol oynadığı düşünölmektedir (11, 15). Nigrostriatal bölgedeki dopamin blokajının kaslarda sertleşme, hipotalamustaki dopamin blokajının yüksek ateş, mezokortikal dopamin blokajının ise bilinç düzeyinde değişikliklere yol açtığı savunulmaktadır (15). Atipik NMS vakalarında belirtilerin daha silik olmasının, atipik antipsikotiklerin bazal ganlionlar ve hipotalamustaki D2 reseptörlerine olan ilgisinin daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünölmektedir (7).

Nöroleptik malign sendrom idiosenkreatik bir ilaç tepkisidir ve tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir (4). Ketiyanın tedavisi sırasında NMS gelişen hastaların bir bölümünün çok yüksek dozlarda ketiyanın kullandığı, ilişkinin doza bağlı olabileceği bildirilmiştir (16, 17). Ancak, ketiyanın kullanımına bağlı NMS vakalarının gözden geçirildiği bir çalışmada hastaların 50–400 mg/gün arasında değişen dozlarda ve yedi gün ile beş ay arasındaki sürelerde ketiyanın kullandıkları görölmektedir (6). Bu vakada 12,5 mg/gün ketiyanın ile tedavinin üçüncü ayında NMS ortaya çıkmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu vaka, 12,5 mg/gün gibi çok düşük dozda ketiyanın kullanımı ile bildirilen ilk NMS vakasıdır.

Nöroleptik malign sendrom bir idiosenkreatik reaksiyon olarak düşünöle de ortaya çıkışı olasılığını artıran çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında erkek cinsiyeti, 40 yaşından küçük olmak, nörolojik veya dahili hastalıkların bulunması, doğum sonrası dönemde antipsikotik kullanılması, ekstrapiramidal sendromlar, zekâ geriliği, ajitasyon, dehidratasyon, fiziksel tespit, demir eksikliği anemisi, depo antipsikotik kullanılması, hızlı antipsikotik doz artışı, yüksek çevre ısısı, geçmişte NMS öyküsü olması sayılabilir (1, 4). Bu vakada erkek cinsiyeti, eşlik eden nörolojik ve dâhili hastalıklar, dehidratasyon gibi risk faktörlerinin NMS riskini arttırdığı ve çok düşük dozda ketiyanın tedavisiyle NMS'nin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı düşünölmüştür. Atipik antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan NMS vakaları klinik olarak daha hafif ve ölümler oranları daha düşük olmakla birlikte yaşlı hastalarda ölümler oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (11).

Klinisyenlerin eşlik eden dâhili ve nörolojik hastalıklar, dehidratasyon, asetilkolinesteraz inhibitörü kullanımı gibi ek risk faktörleri olan hastalarda düşük doz atipik antipsikotiklerle NMS gelişebileceğini akılda tutması, kolinesteraz inhibitörleri ile antipsikotiklerin birlikte kullanımı sırasında dikkatli olması sendromun hızlı bir şekilde tanınmasını ve tedavisini mümkün kılabilir, hastalık ve ölüm riskini azaltabilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Hasta Onamı:** Hasta ve yakınından sözlü onamları alındı.

**Yazar Katkıları:** Fikir - EÖE, MKY; Tasarım - (-); Denetleme - (-); Kaynak - (-); Malzemeler - (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - EÖE, MİY; Analiz ve/veya Yorum - EÖE, MİY, MKY; Literatür Taraması - EÖE, MİY, MKY; Yazıyı Yazan - EÖE, MİY; Eleştirel İnceleme - MKY.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Finansal destek bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23:477-492. [CrossRef]
2. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, Frucht S, Gupta S, Levenson JL, Mahmood A, Mann SC, Policastro MA, Rosebush PI, Rosenberg H, Sachdev PS, Trollor JN, Velamoor VR, Watson CB, Wilkinson JR. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1222-1228. [CrossRef]
3. Velamoor, R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr* 2017;29:106-109. [CrossRef]
4. Schneider M, Regente J, Greiner T, Lensky S, Bleich S, Toto S, Grohmann R, Stübner S, Heinze M. Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993-2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270:23-33. [CrossRef]
5. Delay J, Pichot P, Lempiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960;118:145-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13815606/>
6. Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009;43:785-791. [CrossRef]
7. Detweiler MB, Sullivan K, Sharma TR, Kim KY, Detweiler JG. Case reports of neuroleptic malignant syndrome in context of quetiapine use. *Psychiatr Q* 2013;84:523-541. [CrossRef]
8. Singhai K, Kuppili PP, Nebhinani N. Atypical neuroleptic malignant syndrome: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;60:12-19. [CrossRef]
9. Sachdev P, Kruk J, Kneebone M, Kissane D. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:365-371. [CrossRef]
10. Almeida F, Albuquerque E, Murta I. Delirium Induced by Quetiapine and the Potential Role of Norquetiapine. *Front Neurosci* 2019;20:886-889. [CrossRef]
11. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs RD* 2015;15:45-62. [CrossRef]
12. El-Gaaly S, St John P, Dunsmore S, Bolton JM. Atypical neuroleptic malignant syndrome with quetiapine: a case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:497-499. [CrossRef]
13. Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K. Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:101-103. [CrossRef]
14. Mican LM, Schlunberg S. In the Balance: A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome When Donepezil Is Added to Maintenance Haloperidol Decanoate. *J Pharm Tech* 2014;30:235-239. [CrossRef]
15. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-876. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870>
16. Khan KH, Tham TCK. Neuroleptic malignant syndrome induced by quetiapine overdose. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008;69:171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426017/>
17. Teo DCL, Wong HK, Tan SN. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Precipitated by Clozapine and Quetiapine Overdose: A Diagnostic Challenge. *Innov Clin Neurosci* 2018;1:15:20-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145603/>