

# COVID-19 Hastasında Nöroleptik Malin Sendrom: Bir Olgu Sunumu



Onur GÖKÇEN<sup>1</sup>, Merve AKKUŞ<sup>2</sup>

## ÖZET

Çoğunlukla antipsikotik ilaçların kullanımından sonra ortaya çıkan nöroleptik malin sendrom (NMS) nadir görülür fakat yaşamı tehdit eder. Bu yazıda bipolar affektif bozukluk tanısı ile yaklaşık 10 yıllık tedavi öyküsü olan 56 yaşında erkek hastada COVID-19 hastalığı sonrası gelişen NMS sunulacaktır. Hasta iki gündür olan yüksek ateş, yorgunluk ve hareketlerde yavaşlama şikayetleri ile acil polikliniğe getirildi. Taşikardi, takipne ve uykuya meyili olan hastada ekstremitelerde rijidite saptandı. Kreatin kinaz değeri yüksek olan ve PCR ile yapılan COVID-19 testi pozitif gelen hastada COVID-19 hastalığı ve NMS düşünüldü. COVID-19 enfeksiyonu bu vakada NMS için bir risk faktörü olmuş olabilir. Özellikle antipsikotik ilaç kullanan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu varlığında NMS açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, Nöroleptik Malin Sendrom, Risperidon, Antipsychotic, Infection

## ABSTRACT

### Neuroleptic Malignant Syndrome Concurrent with COVID-19 Infection: A Case Report

Neuroleptic malignant syndrome (NMS), which most often occurs after the use of antipsychotics, is a rare but life-threatening condition. In this article, a 56-year-old male patient with a diagnosis of bipolar affective disorder (BPD) who developed NMS after a COVID-19 infection will be presented. The patient had been brought to the emergency room with high fever, fatigue, and slowness of movements that had been going on for two days. The examination revealed tachycardia, tachypnea, lethargy and rigidity. Upon further investigation the COVID-19 test came out positive and the serum levels of creatine kinase were considerably high. He was admitted to the psychiatric ward with diagnoses of COVID-19 infection and NMS. COVID-19 infection might have been a risk factor for NMS in this patient. Especially in patients who are taking antipsychotic drugs, if COVID-19 is present, the risk of NMS should be taken into consideration.

**Keyword:** COVID-19, Neuroleptic Malignant Syndrome, Risperidone, Antipsychotic, Enfeksiyon

## GİRİŞ

Koronavirüsler sinir sistemine afinitesi olan virüsler olarak bilinirler (van Vuren ve ark. 2021). Pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda, tat ve koku kaybı, deliryum, bilinç bozukluğu, baş ağrısı gibi çeşitli nörolojik belirtiler görülmüştür (Mao ve ark. 2020). COVID-19'un merkezi sinir sistemini etkileyerek nörolojik ve psikiyatrik belirtilere neden olduğu ileri sürülmektedir (Borah ve ark. 2021). Nöroleptik malin sendromu (NMS) olan bir COVID-19 hastası sunuyoruz.

Nöroleptik malin sendrom, merkezi sinir sistemini ilgilendiren nörolojik bir acildir. Bildiğimiz kadarıyla daha önce beş benzer vaka bildirilmiştir (Kajani ve ark. 2020, Soh ve

ark. 2020, Burad ve Kodange 2021, Espiridion ve ark. 2021). COVID-19 enfeksiyonunun antipsikotik kullanan hastaları NMS gelişimine duyarlı hale getirebileceğini düşünmekteyiz.

## VAKA

Bipolar affektif bozukluk tanısı ile yaklaşık 10 yıllık tedavi öyküsü olan 56 yaşında erkek hasta bilinç durumunda değişiklik nedeniyle acil servise getirildi. Risperidon 6 mg/gün ve valproik asit 1000 mg/gün kullandığı bildirilen hastanın, iki gündür olan yüksek ateş, yorgunluk ve hareketlerde yavaşlama şikayetleri olduğu öğrenildi. Yakınlarından alınan öyküde son bir yıl içinde duygudurum dönemi olmadığı, ilaçlarında son üç ay içinde değişiklik yapılmadığı öğrenildi. Acil serviste ilk

**Geliş Tarihi:** 28.02.2022, **Kabul Tarihi:** 07.06.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 02.11.2023

<sup>1,2</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniv. Tıp Fak., Erişkin Psikiyatri AD., Kütahya.

**Dr. Onur Gökçen, e-posta:** onurgokcen29@gmail.com

değerlendirmede vücut sıcaklığı 40,5°C, tansiyon 100/50 mm Hg, oksijen saturasyonu %95 olarak kaydedildi. Taşikardi ve takipne görüldü. Muayenesinde bilinç bulanıklığı ve uykuya meyil olduğu, sesli uyarılara kısa anlamsız yanıtlar verdiği görüldü. Ekstremitelerde rijidite saptandı. Hastanemizin psikiyatri polikliniğinden takip edildiği öğrenilen hastanın daha önceki notlarından ve hasta yakınlarından edinilen bilgilere göre öncesinde bir extrapiramidal sistem yan etkisi öyküsünün olmadığı öğrenildi. Laboratuvar sonuçlarında kreatin kinaz 1947 U/L, D-dimer 2347 µg/L, beyaz küre 2690/mm<sup>3</sup> ve CRP 98 mg/L olarak kaydedildi. PCR ile yapılan COVID-19 testi pozitif olarak saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer orta lobda konsolidasyon ve alt lobda buzlu cam görünümü saptandı. Ateş, bilinç değişikliği ve otonomik instabilitenin COVID-19 hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Fakat hastada ek olarak kreatin kinaz yükseliği, ekstremitelerde rijidite olması üzerine nöroleptik malign sendrom açısından değerlendirildi. Levenson kriterlerine (Baltacıoğlu ve Hocaoğlu 2019) göre 3 major (ateş, kreatin kinaz yüksekliği ve rijidite) ve 4 minör (bilinç değişikliği, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri ve takipne) kriterle uyumlu olan hastada nöroleptik malign sendrom düşünüldü. COVID-19 hastalığı ve nöroleptik malign sendrom tanılarıyla hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. COVID-19 hastalığı ve pnömoni ampirik tedavisi için geniş spektrumlu antibiyotik (tazosin, moksifloksasin) ve favipiravir başlandı. Destek tedavileri (hidrasyon, dopamin, enoksaparin, proton pompa inhibitörü) ve lorazepam verildi. Lorazepam dozu 6 mg/gün olarak başlandı ve tedricen doz azaltıldı. Saturasyon takiplerinde entubasyona gerek kalmadı. Nazal kanül ve rezervuarlı maskeyle aralıklı noninvasif mekanik ventilasyonla takip

edildi. Takip sürecinde NMS'ye yönelik ilaç tedavisi (bromokriptin, dantrolen) verilmesine gerek kalmadı. Destek tedaviyle yatışının üçüncü gününde kreatin kinaz değerleri azalmaya başladı (3. gün 1245 U/L, 7. gün 566 U/L) ve rijiditesi düzeldi. Böbrek yetmezliği tablosu gelişmedi. Favipiravir tedavisi hastanede tamamlandı. Antibiyotik tedavisi 10. günde sonlandırıldı. Bilinç durumu ve klinik tablosu düzelen hasta yatışının 12. gününde onamları alınarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Nöroleptik malign sendrom (NMS), özellikle yüksek dozlarda antipsikotik kullanımı ile ilişkilidir. Levenson kriterlerine göre 3 majör kriter veya 2 major ve 4 minör kriterin hastada bulunması gerekir (majör kriterler: hipertermi, rijidite, kreatin kinaz yüksekliği; minör kriterler: bilinç değişikliği, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, takipne, diaforez, lökositoz) (Baltacıoğlu ve Hocaoğlu 2019). Hastada Levenson, Nierenberg ve Lazarus kriterlerine göre NMS olduğu düşünüldü (Tablo 1).

Daha önce COVID-19 hastalarında NMS bildiğimiz kadarıyla beş vakada bildirilmiştir. Soh ve arkadaşlarının (2020) birinci vakalarında nedensel ajan olarak görülen midazolam ve fentanil kesilmiştir. İkinci vakalarında nedensel ajan olarak görülen risperidon kesilerek durumun kötüleşmesi önlenmiştir. Kajani ve arkadaşlarının (2020) vakasında ise hastanın haloperidol dekonat kullandığı belirtilmiştir. Burad ve arkadaşlarının (2021) vakasında ise COVID-19 hastalığı tanısıyla izlenen bir hastada ketiyapın başlanması sonrası NMS gelişmiştir. Espiridion ve arkadaşlarının (2021) vakasında klozapin ve risperidon kullanan bir hastanın COVID-19 nedeni

**Tablo 1.** Nöroleptik Malign Sendrom İçin Tanı Kriterleri

Levenson Kriterleri	Lazarus Kriterleri	Nierenberg Kriterleri	DSM-5 Kriterleri
Majör kriterler	Majör kriterler	Zorunlu kriterler	Belirtiler başlamadan
-Hipertermi	-Son 7 gün içerisinde	-Son zamanlarda	72 saat önce bir dopamin
-Rijidite	antipsikotik ile karşılaşma	antipsikotik alımı	antagonisti ile karşılaşma
-CK yüksekliği	-Hipertermi	-Son zamanlarda diğer	-Hipertermi
(>1000 IU/L)	-Rijidite	dopaminerjik bir ajan alımı	-Antiparkinson ilaçlara yanıt
Minör kriterler	Minör kriterler	-Son zamanlarda	vermeyen kurşun boru şeklinde
-Bilinç değişikliği	-Bilinç değişikliği	dopaminerjik bir ajanın kesilmesi	yaygın kas rijiditesi ve eşlik eden
-Taşikardi	-Taşikardi	Majör kriterler	nörolojik semptomlar
-Kan basıncı değişiklikleri	-Kan basıncı değişikliği	-Hipertermi (>38°C)	-CK yüksekliği (Normal üst
-Takipne	-Takipne	-Kurşun boru şeklinde kas rijiditesi	sınırının en az dört katı)
-Diaforez	- CK yüksekliği ya da	-CK yüksekliği	-Bilinç değişikliği
-Lökositoz	miyoglobini	(en az 3 kat)	-Taşikardi
	-Lökositoz	-Otonomik disfonksiyon	-Diaforez
		-Bilinç durumu değişikliği	-Hipertansiyon
		Minör kriterler	-İdrar inkontinansı
		-Otonomik Disfonksiyonun	-Takipne
		diğer bulguları	-Lökositoz
		(inkontinans, aritmi ve henüz majör kriterler	
		arasında sayılmayan özelliklerden birisi)	
		-Lökositoz	
		-Extrapiramidal Bulgular	
Tanı: 3 Majör Kriter ya da; 2	Tanı: 3 Majör	Tanı: 4 Majör Kriter ya da; 3 Majör+3 minör	
majör + 4 minör kriter	Kriterin tümü + 3 minör kriter	kriter	

(Baltacıoğlu ve Hocaoğlu 2019), DSM-5: Amerikan Psikiyatri Birliği (2013), Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı.

izlemi sırasında NMS gelişmiştir. Bizim sunduğumuz vakada hastanın kullandığı risperidon risk faktörü olarak görülüp kesilmiştir. Soh ve arkadaşlarının (2020) favipiravir ile tedavi edilen influenza hastalarında artmış kreatin kinaz seviyeleri görülmesi sebebiyle, favipiravirin rabdomiyolize neden olabileceğini belirtip, favipiravir kullanımı ile NMS gelişimi arasında ilişki olma olasılığı vurgulanmıştır. Kajani ve arkadaşlarının (2020) yayınladığı vakada ise favipiravir kullanılmamıştır. COVID-19 enfeksiyonunun santral etkilerinin hastaları NMS gelişimine daha duyarlı hale getirebileceğini belirtmişlerdir. Bu vakalar haricinde ketiyapin kullanımı olan bir hastada COVID-19 aşısı sonrası NMS bildirilmiş ve bu aşının gelecekteki olası yan etkilerini üzerine uyarılarda bulunmuştur (Alfishawy ve ark. 2021).

COVID-19 enfeksiyonu olan bazı hastalar nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle başvurmaktadır. SARS-CoV-2 virüsünün sinir sisteminde bulunan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörlerini kullanarak nörolojik semptomlara neden olduğu ileri sürülmektedir (van Vuren ve ark. 2021). COVID-19 hastalığının yarattığı biyolojik stres ile psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki kurulmuştur. Önceden var olan bir psikiyatrik hastalığın veya psikotropik ilaçlar kullanımının, COVID-19 ile ilişkili bir psikiyatrik durumun riskini artırabileceği iddia edilmiştir (van Vuren ve ark. 2021). Bizim vakamızda bipolar bozukluk tanısı olan ve risperidon kullanımını olan bir erkekte NMS geliştiği düşünülmüştür. Ateş, kaslarda rijidite, kreatin kinaz yüksekliği, bilinç değişikliği ve otonom instabilite görülmüştür. Bu belirtiler favipiravir kullanılmadan önce saptanmıştır. Biz de bu bilgiler ışığında ve kendi vakamızda da görüldüğü üzere, COVID-19 enfeksiyonunun santral etkileri ile hastaları NMS gelişimine daha duyarlı hale getirdiğini düşünmekteyiz.

NMS'nin birinci basamak tedavisi sendroma neden olduğu düşünülen antipsikotik tedavinin zamanında kesilmesi. Bunu destekleyici bakım ve farmakoterapi izlemektedir (Pileggi ve Cook 2016). Sunduğumuz vakada antipsikotik tedavinin kesilmesi ve destek tedavileri hastanın düzelmesi için yeterli olmuştur.

NMS antipsikotik ilaçların kullanımının nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir sonucudur (Ware ve ark. 2018). NMS'ye uygun müdahale için hızlı tanımak gereklidir (Ware ve ark. 2018). Bu nedenle enfeksiyon sırasında antipsikotik kullanımı olan veya COVID-19 hastalığı sırasında ajitasyon, deliryum gibi nedenlerle antipsikotik tedaviler verilen kişilerde bu risk göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Alfishawy M, Bitar Z, Elgazzar A ve ark. (2021) Neuroleptic malignant syndrome following COVID-19 vaccination. *Am J Emerg Med* 49: 408-9.
- Baltacıoğlu M, Hocaoğlu Ç (2019) Nöroleptik Malign Sendrom nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. *J Contemp Med* 9: 424-31.
- Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B ve ark. (2021) Neurological consequences of SARS-CoV-2 infection and concurrence of treatment-induced neuropsychiatric adverse events in COVID-19 patients: navigating the uncharted. *Front Mol Biosci* 8: 627723.
- Burad J, Kodange S (2021) Neuroleptic Malignant Syndrome due to Atypical Antipsychotics in a COVID-19-positive Pregnant Woman. *Indian J Crit Care Med* 25: 1073-4.
- Espiridion ED, Mani V, Oladunjoye AO (2021) Neuroleptic Malignant Syndrome After Re-introduction of Atypical Antipsychotics in a COVID-19 Patient. *Cureus* 13: e13428.
- Kajani R, Apramian A, Vega A ve ark. (2020) Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. *Brain Behav Immun* 88: 28-9.
- Mao L, Jin H, Wang M ve ark. (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77: 683-90.
- Pileggi DJ, Cook AM (2016) Neuroleptic malignant syndrome: focus on treatment and rechallenge. *Ann Pharmacotherapy* 50: 973-81
- Soh M, Hifumi T, Isokawa S ve ark. (2020) Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 38: 2243.
- Song E, Zhang C, Israelow B ve ark. (2021) Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 218: e20202135.
- van Vuren EJ, Steyn SF, Brink CB ve ark. (2021) The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother* 135: 111200.
- Ware MR, Feller DB, Hall KL (2018) Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. *Prim Care Companion CNS Disord* 20: 17r02185