

Tek Doz Olanzapin İle Gelişen Ölümcül Nöroleptik Malign Sendrom: Bir Olgu Sunumu

Hatice Harmancı¹,
Serap Erdoğan Taycan²,
Feryal Çam Çelikel³,
Hatice Karaer Ünalı⁴,
Gülsüm Kurt⁵

¹Araşt. Gör. Dr., ²Yard. Doç. Dr., ³Doç. Dr.,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD,
Tokat - Türkiye
⁴Yard. Doç. Dr., ⁵Doç. Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tokat - Türkiye

ÖZET

Tek doz olanzapin ile gelişen ölümcül nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu
Nöroleptik malign sendrom (NMS), nöroleptiklerle yapılan tedavi sonrasında ortaya çıkabilen, bilinç değişikliği, yüksek ateş, otonomik işlevlerde bozulma ve kas rijiditesi belirtileri ile kendini gösteren, nadir, fakat ölüm olasılığı bulunan idiosenkratik bir reaksiyondur. Genellikle tedavinin başlangıç aşamasında, kullanılan ilaç dozunun arttırıldığı ya da ikinci bir ilacın başlandığı dönemlerde ortaya çıkmaktadır. NMS için çeşitli risk faktörleri belirlenmekle birlikte, etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. NMS ile ilişkili mortalite ve morbidite erken tanı, kullanılan nöroleptiklerin kısa sürede kesilmesi ve agresif bir tedavi ile azaltılabilir. Bu vaka bildiriminde, tek doz olanzapin kullanımının ardından otonomik işlevlerde belirgin bozulma ve ateş yüksekliği olmaksızın NMS belirtileri gösteren bir şizofreni hastası tartışılacaktır. Hastanın bilinç kaybı, distoni, idrar ve gaita inkontinansı belirtileri devam etmiş ve hasta 6 ay sonra kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedilmiştir.

Anahtar kelimeler: Nöroleptik malign sendrom, olanzapin, sekel, ölüm

ABSTRACT

Single dose olanzapin-induced fatal neuroleptic malignant syndrome: a case report
Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an uncommon but potentially fatal idiosyncratic reaction characterized by the development of altered consciousness, hyperthermia, autonomic dysfunction, and muscular rigidity on exposure to neuroleptic medications. NMS commonly develops during the initial phases of treatment, when the drug dose is being stepped up, or when a second drug is introduced. Although various risk factors have been proposed, the exact etiology is unknown. The mortality and morbidity associated with NMS can be decreased with early recognition, early discontinuation of the neuroleptics and aggressive treatment. In this case report, a schizophrenia patient who developed NMS without hyperthermia and obvious autonomic dysfunction after single use of olanzapine will be discussed. His symptoms of loss of consciousness, dystonia and urinary and fecal incontinence continued and 6 months later, he died due to cardiopulmonary arrest.

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, olanzapine, sequelae, death

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Araşt. Gör. Dr. Hatice Harmancı
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri AD, Merkez, Tokat - Türkiye

Telefon / Phone: +90-356-212-9500/1304/1200

Elektronik posta adresi / E-mail address:
hatice_harmanci@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
14 Şubat 2012 / February 14, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
10 Nisan 2012 / April 10, 2012

GİRİŞ

İlk defa 1960'larda Delay ve Deniker (1) tarafından tanımlanan nöroleptik malign sendrom (NMS), antipsikotik ilaçların veya dopamin düzeyini etkileyen diğer ilaçların kullanılmasına bağlı olarak gelişen klinik bir tablodur (2,3). NMS, tipik antipsikotik ilaçların kullanımında atipik antipsikotik ilaçlara nazaran daha sık ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber, kullanımları yaygınlaştıkça, atipik antipsikotik ilaçlara bağlı NMS'nin gelişme sıklığının da arttığı görülmektedir. NMS belirtileri arasında ateşte yükselme, otonomik işlevlerde bozulma, bilinç bozukluğu ve kaslarda rijidite

görülmektedir. Nadiren görülmekle birlikte, ölümcül olabileceği için acil müdahale edilmesi gereken bir durumdur (4). Görülme sıklığı çeşitli yayınlarda %0.02-%3 olarak bildirilmiş ve genç erkeklerde daha fazla görüldüğü ifade edilmiştir (5,6). Depo antipsikotik kullanımına bağlı olarak geliştiği durumlarda, NMS belirtileri 30 güne kadar sürebilmekle birlikte, hastaların büyük kısmında 2-14 gün içinde sekel bırakmadan iyileşmektedir (7). NMS tablosunun %4-30 oranında ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir (8).

NMS'nin idiosenkratik olarak geliştiği düşünülmektedir, ancak etiyolojisinde nigrostriatal, mezokortikal alanlar ve hipotalamik çekirdeklerdeki dopamin D2

reseptör inhibisyonunun yer aldığı gösterilmiştir. Dopamin düzeyindeki azalmanın yanısıra, serotonin, noradrenalin, gama-aminobütirik asit (GABA) ve asetilkolin dengesindeki değişikliklerin NMS tablosunun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Bu yazıda, yeni başlanan olanzapin tedavisi sonrasında tek doz ilaç kullanımıyla birlikte NMS gelişen, tedaviye rağmen bilinç kaybı, yutma güçlüğü ve distoni sekelleri kalan ve bu sekellere bağlı olarak geliştiği düşünülen kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedilen bir şizofreni hastası tartışılmıştır.

OLGU

Kırk yaşında, erkek, boşanmış, ilköğretim mezunu olan hasta, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine, malulen emekli olabilmek için sağlık kurulu aracılığıyla başvurdu. Ailesinden alınan bilgilere göre, daha önce de içine kapalı, kendi halinde biri olarak yaşarken, 4 yıl önce eşi ve çocuklarının evi terk etmesiyle sosyal uyumu ve işlevselliği giderek bozulmuştu. Zamanla öz bakımı iyice azalan hastanın ihtiyaçları, ailesi tarafından karşılanmaya başlanmıştı. Hasta kimseyle konuşmuyor, sorularına cevap vermiyor, yalnız başına ıssız yerlerde geziyor. Hastanın çevresinde birileri olmadığı halde, varmış gibi konuştuğu, kendi kendine güldüğü oluyormuş. Aynı zamanda, çöp toplama, idrar ve gaitasını uygunsuz yerlere yapma gibi davranışları varmış. Saldırgan davranışları, huzursuzluğu hiç olmamış. İlk başvurduğu merkezde bir ay yatarak tedavi görmesinin ardından, şizofreni tanısıyla ve kısmi iyilik haliyle taburcu edilmişti. Sonrasında kontrol muayenelerine devam edilmeyen hasta, köye götürülmüş ve kullanmakta olduğu ilaçları kesilmişti. Ruhsal durum muayenesinde, bilinci açık olan hastanın göz teması kurmadığı ve konuşmadığı izlendi. Amaçsız ve anlamsız sesler çıkardığı oluyordu. Duygusal katılımı yoktu. Kendiliğinden hareket etmiyor, ailenin yönlendirmesiyle oturup kalkıyordu. Geçmişte kullandığı ilaçlar hakkında yakınlarından bilgi edinilemedi.

Şizofreni tanısıyla hastaya 10 mg/gün dozunda olanzapin başlandı. Tedavinin üçüncü günü acil servise getirilen hastanın yakınlarından, tek doz olanzapin almasının ardından huzursuzluk, bilinç değişikliği,

yutma güçlüğü ve kasılmaların başladığı öğrenildi. Bu belirtilerle bir sağlık ocağına götürülen hastaya damar içi biperiden 2 mg uygulanmış ve kasılmalarının geçmesi üzerine evine gönderilmiş. Şikayetlerinin artmasıyla acil servise getirilen hastanın bilinci dalgalıydı, ara ara ajite olan hasta anlamsız sesler çıkarıyordu. Belirgin kas rijiditesi mevcuttu, idrar ve gaita inkontinansı vardı. Kan basıncı normal sınırlarda ve ateşi 36-37.5°C arasındaydı. Elektrokardiyografi ve akciğer grafisi normal sınırlarda idi. Laboratuvar değerlerinde beyaz küresi, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı, aspartat aminotransferaz (AST) değeri 89 U/L (N=10-38 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH) 409 U/L (N=135-225 U/L), serum kreatinin fosfokinaz (CK) düzeyi 4239 U/L (N=39-308 U/L) olarak artmış bulundu. Hastanın ajitasyonu nedeniyle elektroensefalografi çekilemedi. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan beyin görüntülemesinde hafif düzeyde serebral ve serebellar atrofi olduğu belirlendi.

Otonomik belirtiler, yüksek ateş ve beyaz küre yüksekliği bulunmayan hastada CK artışı, kas rijiditesi ve bilinç bulanıklığı belirtilerinin tek doz olanzapin kullanımından sonra ortaya çıkması nedeniyle, NMS düşünüldü. Ayırıcı tanıda intoksikasyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, serotonerjik sendrom ve intrakranial kitle üzerinde duruldu. Toksikasyon öyküsü ve klinik bulgu saptanamaması, enfeksiyon yönünden laboratuvar ve klinik bulgu elde edilemeyişi, serotonin düzeyinde artış yapabilecek ilaç veya metabolik duruma rastlanmaması ve kranial BT'de kitle ile uyumlu bir görünüm olmaması nedeniyle bu tanılardan uzaklaşıldı. Yoğun bakım ünitesinde monitorize edilen hastanın hidrasyonu sağlandı ve dantrolen 80 mg/gün başlandı. Hastanın günlük sıvı-elektrolit denge düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı değerleri, CK düzeyi ve hemogram takibi yapıldı. Dantrolen uygulamasından 12 saat sonra rijiditesi kaybolan hastanın ateşi, tansiyon arteriyeli, nabızı, solunum hızı normaldi ve laboratuvar değerlerinin AST 25 U/L, LDH 194 U/L ve CK 17.1 U/L olacak şekilde normal sınırlara döndüğü izlendi. Bununla birlikte, bilinç kaybı, yutma güçlüğü, idrar ve gaita tutamama belirtilerinde bir değişiklik olmadı. Yoğun bakımın ek bir düzelmeye sağlamayacağı düşünülen hastaya nazogastrik sonda takılıp, hasta yakınlarına

evde bakımla ilgili gerekli eğitim verilerek taburcu edildi. Taburcu olmasından 2 ay sonra malulen emeklilik işlemlerini tamamlamak için yeniden getirilen hastanın durumunda bir değişiklik olmadığı görüldü. Dört ay sonra hasta yakınlarıyla telefonla iletişime geçildiğinde, hastanın kaybedildiği öğrenildi. Annesinin verdiği bilgiye göre, hastanın durumunun ağırlaşması üzerine eve hekim çağırılmış, ancak bu sırada hasta kaybedilmiş. Ölüm sebebi de hekim tarafından solunumunun ve kalbinin durması olarak bildirilmiş. Hasta yakınlarından olgunun yazılabilmesi için bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

TARTIŞMA

DSM-IV-TR'ye göre NMS tanısı, ateş yükselmesi ve kaslarda sertleşme (majör bulgular), terleme, kalp çarpıntısı, değişen veya genelde yüksek seyreden tansiyon arteriyel, yüksek beyaz küre değeri, bilinçte değişme, tremor, idrar-gaita inkontinansı ve CK yüksekliği (minör bulgular) bulgularından en az iki veya daha fazlasının varlığı ile konulmaktadır (9). Literatür bilgilerine göre, NMS genelde ilaç alımından sonraki 10 gün içerisinde ortaya çıkmakta, ancak kullanılan ilacın miktarından ve süresinden bağımsız olarak da gelişebilmektedir (8). Sunulan olguda ateş yüksekliğinin olmaması, terleme, kan basıncı değişikliği gibi otonomik belirtilere rastlanmaması literatürdeki NMS olgularının genelinden farklı bir durumdur. Ateş yükselmesi majör kriterler arasında yer almakla birlikte, bu belirtinin izlenmediği NMS olgularına da rastlanmaktadır (10,11). Bu olgular doğrultusunda, antipsikotik kullanan hastalarda ateş yükselmesi olmasa bile, özellikle kas rijiditesi ve bilinç bulanıklığı durumunda NMS'den mutlaka şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Olgumuzda dikkate değer bir diğer özellik de belirtilerin, ilacın tek dozu ile birlikte ortaya çıkmasıdır. Genellikle doz değişiminin ya da tedaviye eklenen yeni bir ilacın ardından görülmesi beklenen NMS'nin tek doz ilaç kullanımı ile gelişmesi daha farklı bir hassasiyete işaret ediyor olabilir. Bununla birlikte, belirgin bir risk faktörü bulunmamaktadır (12-14). White ve Robins (15), NMS görülen 17 katatonik şizofreni hastasının 9'unda tek doz antipsikotik kullanımı ile NMS

geliştiğini bildirmektedir. Yumru ve arkadaşları (16), 2006'da bildirdikleri 10 vakalık bir olgu serisinde, tek doz olanzapinden sonra NMS gelişen ve sekelsiz iyileşen bir hastadan bahsetmektedirler. Kalenderoğlu ve arkadaşları da (17), tek doz kas içi uygulanan olanzapinden sonra NMS geliştiğini aktarmaktadırlar. Haloperidolün tek doz kullanımıyla NMS görülen bir olguda ise süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği tespit edilmiş ve NMS gelişimi bu durumla ilişkilendirilmiştir (18).

Genç erkeklerde daha sık görülen NMS'nin, antipsikotik kullanımı sırasında veya dopaminerjik sistemle ilgili Parkinson ve Huntington gibi hastalıkların tedavisinde başlanılan ilaçlarla ortaya çıkması, patolojiden dopaminin sorumlu tutulmasına sebep olmuştur (19). Dopamin düzeyini azaltan ilaçların başlanması, bu ilaçlarda yapılan doz artışı, depo formda ilaçların kullanılıyor olması, çoklu ilaç kullanımı, hastanın dehidrate olması, geçmişte NMS yaşamış olma durumu, hastada beyin hasarı veya mental retardasyonun bulunması NMS için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (19,20). Epilepsi gibi kortikal dejenerasyona sebep olabilecek hastalıklar, serebellar atrofi gibi organik beyin bozukluklarının varlığı da NMS gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmektedir (6,21-23). Sunulan olguda, BT ile tespit edilen serebral, serebellar atrofisinin ne kadar süredir var olduğu bilinmemektedir. Bu görünümün şizofreni hastalarında izlenen yapısal beyin hasarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür ve NMS gelişmesi için bir risk faktörü olarak görülebilir (24).

NMS açısından genetik yatkınlık konusunda yapılan çalışmalarda fikir birliği olmamakla birlikte, D2 reseptör geninde Taq1A polimorfizminin varlığının riski arttırdığı düşünülmektedir (25).

Yayınlarda, NMS sonrasında kalıcı sekel düzeyiyle ilgili sınırlı miktarda bilgi bulunmakta ve oranın %3.3-10 arasında olduğu bildirilmektedir (17). En sık karşılaşılan sekeller; eklem kontraktürleri, hafif bilişsel kayıplar, tremor ve ekstrapiramidal sistem bulgularıdır (26). Hastaların %4-30'unun ise kaybedildiği görülmektedir (8). Ölüm sıklıkla, solunum problemi, kardiyak arrest veya kas yıkımına bağlı gelişen böbrek yetmezliği nedeniyle olmaktadır (27). Çalışmalarda NMS'ye bağlı ölümlerin belirtilerin ortaya çıkmasından sonraki 3-30 gün

arasında görüldüğü bildirilmektedir. Fakat sekellere bağlı olarak daha uzun sürede gerçekleşen ölümler konusunda ayrıntılı bilgi bulunamamıştır (27). Lee ve arkadaşları (28), NMS görülmesinden 4.5 ay sonra kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedilen bir hastada, subtotal serebellar dejenerasyon belirlediklerini bildirmektedirler. Koponen ve arkadaşlarının (29) bir makalesinde ise, NMS belirtileri yatıştıktan sonra kas rijiditesi devam eden ve 4 ayın sonunda bronkopnömoni nedene kaybedilen bir hastadan bahsedilmektedir. Araştırmalar tarandığında, NMS belirtilerinin ağırlığı ya da tablonun ölümle sonuçlanması açısından antipsikotikler arasında bir fark görülmemekte ve hastalara dair bilinen bir risk faktörüne de rastlanmamaktadır.

Mortaliteyi azaltan en önemli yaklaşım, NMS tanısını hızla koymak ve hastaları yoğun bakım koşullarında takip etmektir. Tedavide, öncelikle kullanılmakta olan ilaçlar kesilmeli, hastanın ateşi düşürülmeli ve hidrasyonu sağlanmalıdır. Dantrolen, bromokriptin ve

benzodiyazepin kullanımı klinik düzelmeyi hızlandırır (30). İyileşme takibinde CK düzeyi ölçümleri kullanılabilir. Sunulan olgumuz yoğun bakım koşullarında takip edilmiş, başlangıçta normal sınırların üzerinde olan AST, LDH ve CK düzeyleri normal sınırlara dönmüş ancak bilinç kaybı, yutma güçlüğü ve distoni belirtileri geçmemiştir.

Sonuç olarak, NMS'nin klinisyenler tarafından tanınması hayati önem arz eden bir tablodur. Çoğunlukla kendini sınırlayarak sekelsiz iyileşse de mortalite riski bulunmaktadır. NMS gelişimi açısından bazı risk faktörleri tanımlanmakta, ancak hastalardan hangilerinin mortalite ve sekeller açısından daha fazla risk altında olduğu ya da ilacın tek dozu ile NMS gelişimine ilişkin bir risk faktörünün bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, başta risk faktörlerine sahip kişiler olmak üzere, antipsikotik başlanan tüm hastalarda, başlangıç ve doz değişimi aşamalarında NMS olasılığı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Delay J, Deniker P. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes: Diseases Of The Basal Ganglia. In: Vinken PJ, Bruyn GW (editors). Handbook Of Clinical Neurology. Amsterdam: North-Holland Publishing Co, 1968, 248-66.
2. Köroğlu E, Güleç C. Temel Psikiyatri Kitabı. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007:699-701.
3. Srivasta A, Borkar AH, Chandak S. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome in a patient with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:119-121.
4. Güleç F, Yüceyar N, Şirin H, Kocaman A, Kumral E. Fatal bir hipermetabolik sendrom: Akut dopamin eksikliği sendromu. *J Neurol Sci Turk* 2007; 13:318-325.
5. Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Nöroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2003; 35:23-26.
6. Tomruk NB, Poyraz BÇ, Kılıç A, Karşıdağ Ç, Alpay N. Uzun süreli antipsikotik tedavi sırasında nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23:142-144.
7. Canbek Ö, Sevim ME, Öncü F, Soysal H. Nöroleptik malign sendrom: Bromokriptin ile tedavi edilen bir olgu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23:210-214.
8. Kamışlı Ö, Özcan Ö, Kaplan Y, Özcan C. Ergen hastada aripiprazole bağlı nöroleptik malign sendrom: Bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47:260-262.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Ed., Text Revision. APA, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
10. Peiris DT, Kuruppuarachchi K, Weerasena LP, Seneviratne SL, Tilakaratna YT, De Silva HJ, Wijesiriwardena B. Neuroleptic malignant syndrome without fever: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:277-278.
11. Angelopoulos P, Markopoulou M, Kyamidis K, Bobotas K. Neuroleptic malignant syndrome without fever after addition of oxcarbazepine to long-term treatment with amisulpride. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:482-484.
12. Orhan FÖ, Zincirci B, Öksüz H, Bayır A, Karaaslan MF. Nöroleptik malign sendrom: Tedaviye sertralin eklenmesi sonrası ortaya çıkan bir olgunun sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:30-33.
13. Suh H, Bronson B, Martin R. Neuroleptic malignant syndrome and low-dose olanzapine. *Am J Psychiatry* 2003; 160:4.
14. Malhotra AK, Litman RE, Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 1993; 9:429-436.

15. White DA, Robins AH. An analysis of 17 catatonic patients diagnosed with neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr* 2000; 5:58-65.
16. Yumru M, Haluk AŞ, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: Geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:31-34.
17. Kalenderoğlu A, Cansel N, Selek S, Savaş HA. Tek doz olanzapin enjeksiyonu uygulaması sonrası gelişen nöroleptik malign sendrom: Olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2006; 9:99-102.
18. Neu P, Seyfert S, Brockmöller J, Dettling M, Marx P. Neuroleptic malignant syndrome in a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:26-28.
19. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. Mental retardasyonu olan iki kardeşte nöroleptik malign sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:150-153.
20. Toffler I. Olanzapine and neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 2002; 43:6.
21. Turan M, Kucur R. Nöroleptik malign sendrom ve mental retardasyon: İki olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4:134-137.
22. Fujino Y, Tsuboi Y, Shimoli E, Takahashi M, Yamada T. Progressive cerebellar atrophy following acute antidepressant intoxication. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40:1033-1037.
23. Chandran M, El-Shazly M. Catatonia, Neuroleptics and brain damage: A case report. *J Psychopharmacol* 2009; 23:223-226.
24. Karamustafaloğlu N, Tomruk N, Alpay N. Şizofrenide cinsiyet farklılıkları: Bir gözden geçirme. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Norolojik Bilimler Dergisi* 1998; 11:22-32.
25. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A, Koshiro K, Kaneko S. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1714-1716.
26. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:197-204.
27. Arkonaç O, Erkoç Ş. Nöroleptik malign sendromu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Norolojik Bilimler Dergisi* 1988; 2:36-41.
28. Lee S, Merriam A, Kim TS, Liebling M, Dickson DW, Moore GRW. Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:387-391.
29. Koponen H, Repo E, Lepola U. Long-term outcome after neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:550-551.
30. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:238-240.