

Neuroleptic Malignant Syndrome: A Rare, Life Threatening Idiosyncratic Drug Reaction

Yoki Chandra Juwono, Erlangga Prasamya, Irham Hanafi, Yunita Widyastuti

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author: Adisty Chandra, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (yoki.chandra.yc@gmail.com)

How to cite: Juwono YC, et al, Neuroleptic Malignant Syndrome: A Rare, Life Threatening Idiosyncratic Drug Reaction. Jurnal Komplikasi Anestesi 12(2)-2025.

ABSTRAK

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) merupakan suatu reaksi idiosinkratik terhadap obat antipsikotik golongan neuroleptik yang bekerja pada reseptor dopaminergik sentral, gejala yang khas pada NMS adalah demam, penurunan kesadaran, rigiditas, serta gangguan otonom yang timbul sejak pasien mengkonsumsi neuroleptik. Dengan insidensi 0,01% - 3,2% pasien yang menggunakan obat-obatan neuroleptik NMS merupakan kondisi yang jarang terjadi, namun memiliki angka mortalitas yang tinggi (5-20%). Manajemen meliputi menghentikan agen penyebab, terapi suportif yang bertujuan untuk menurunkan suhu dan manajemen komplikasi akibat NMS. Kami laporkan pasien kami, laki-laki 49 tahun dengan gejala demam tinggi, penurunan kesadaran dan rigiditas, dengan riwayat penggunaan aripiprazole, suatu obat antipsikotik golongan neuroleptik, penunjang menunjukkan adanya kerusakan otot (CK 25.451 U/L) dan Acute Kidney Injury (BUN/Cr: 142/7.16), hipertermi sampai 41,3 derajat terkontrol pada hari kedua perawatan, kami berhasil menangani NMS pada hari ke 14, ditandai dengan suhu yang kembali normal, parameter kerusakan otot kembali ke batas normal (CK 188 U/L). Pasien menunjukkan tanda sepsis pada hari ke 16 dan meninggal pada hari ke 19 akibat sepsis dengan komplikasi multi organ failure. Pengenalan dini NMS, agresifitas dalam menangani hipertermi merupakan hal yang sangat esensial dan dapat mengurangi morbiditas ataupun mortalitas akibat NMS.

Kata kunci: COVID-19, hamil, rapid sequence intubation

ABSTRACT

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is an idiosyncratic reaction to neuroleptic antipsychotic drugs that work on central dopaminergic receptors. The typical symptoms of NMS are fever, decreased consciousness, rigidity, and autonomic disorders that arise when the patient takes neuroleptics. With an incidence of 0.01% - 3.2% of patients using neuroleptic drugs NMS is a rare condition, but has a high mortality rate (5-20%). Management includes stopping the causative agent, supportive therapy aimed at lowering the temperature and management of complications due to NMS. We report our patient, a 49 year old man with symptoms of high fever, decreased consciousness and rigidity, with a history of using aripiprazole, a neuroleptic antipsychotic drug, supporting evidence of muscle damage (CK 25,451 U/L) and Acute Kidney Injury (BUN/Cr): 142/7.16, hyperthermia to 41.3 degrees was controlled on the second day of treatment, NMS was successfully managed at 14th day, with the muscle damage parameter returned to normal (CK 188 U/L).

Patient shows signs of sepsis and died at 19th day of treatment because of sepsis and multiorgan failure. Early recognition of NMS, aggressiveness in treating hyperthermia is very essential and can reduce morbidity or mortality due to NMS.

Keywords : Hyperthermia, rigidity, neuroleptic

Pendahuluan

Demam merupakan gejala yang sering dijumpai pada pasien kritis yang dirawat di ruang intensif, walaupun infeksi adalah salah satu hal yang terpikirkan pertama saat pasien kritis di ruang intensif mengalami demam, namun terdapat banyak diagnosis dan penyebab non infeksius lain yang wajib dipertimbangkan pada pasien demam.¹ Penulis memajukan kasus Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) yang dirawat di RSUP Dr Sardjito, pasien datang dengan gejala penurunan kesadaran, demam tinggi disertai kejang dan kekakuan pada seluruh tubuh. Pasien dirawat di rumah sakit sebelumnya dengan gejala skizofrenia dan mendapatkan terapi aripiprazole.

Kasus

Laki laki 49 tahun, rujukan dari RSJ Soerojo Magelang dengan penurunan kesadaran ec metabolic encephalopathy, Status Kejang, *Hipertermi ec Neuroleptic Malignant Syndrome*. Pasien datang dengan keluhan gangguan mood, pasien tampak murung, bio: (-) psiko pasien merupakan pemurung, terdapat masalah keluarga (perpisahan dengan pasangan) pasien belakangan murung dan menjauhkan diri dari aktifitas sosialnya.

Pasien dirawat di RS Soerojo Magelang dinyatakan sebagai skizofren dan dan meminum obat aripiprazole, selama perawatan dengan aripiprazole pasien mengeluh badan menjadi kaku, kemudian pasien mengalami kejang general tonik klonik yang kemudian dinyatakan sebagai status epilepticus, diintubasi, dirawat di ruang Intensif, keesokan harinya pasien dirujuk ke RSUP Dr Sardjito untuk penanganan lanjutan dengan problem hipertermi ec Neuroleptic

Malignant Syndrome

Pasien dirawat selama 19 hari, problem yang dihadapi saat hari pertama sampai ketiga

perawatan adalah suhu yang sangat tinggi sampai 41.3 derajat selsius disertai tubuh yang rigid, kencing yang berwarna gelap, pemeriksaan serum Kalium yang tinggi (K: 5,6 mmol/L) dari pemeriksaan penunjang didapatkan paameter kerusakan otot yang meningkat seperti creatine kinase yang tinggi 26.451 U/L, pemeriksaan CKMB menunjukkan 156 (normal CK 22-198 U/L; Normal CKMB: 5- 25 U/L), pemeriksaan BUN/ Creatinine (BUN 142, Creatinine: 7.16) kami tatalaksana sebagai Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), kami konsulkan ke divisi neuro pertimbangan Hemodialisis. Terapi farmakologi dengan paracetamol, bromocriptin 2,5 mg per 8 jam, non farmakologis seperti cooling blanket dan cairan infus dingin. Hipertermi teratasi pada hari kedua perawatan. Kondisi Acute Kidney Injury langsung kami konsulkan ke bagian ginjal hipertensi dan kemudian langsung cuci darah. Dilakukan pemeriksaan CK serial sebanyak 3x dengan hasil (13/11:9656 U/L ; 15/11:1981 U/L; 20/11: 188 U/L). setelah suhu terkontrol, pasien masih mengalami peningkatan berulang dari BUN dan Creatinine yang menunjukkan adanya *injury* dan multi organ disfunction yang kemudian diketahui pasien menderita Hospital Acquired Infection yang disebabkan *Acinetobacter baumannii*. Perawatan dilanjutkan, pasien mengalami perburukan pada hari ke 18 dan meninggal pada hari ke 19.

Pembahasan

Laki laki 49 tahun, rujukan dari RSJ Soerojo Magelang dengan penurunan kesadaran ec metabolic encephalopathy, Status Kejang, *Hipertermi ec Neuroleptic Malignant Syndrome*. Pasien datang dengan keluhan gangguan mood, pasien tampak murung, bio: (-) psiko pasien merupakan pemurung, terdapat masalah keluarga (perpisahan dengan pasangan) pasien belakangan murung dan menjauhkan diri dari aktifitas sosialnya.

Pasien dirawat di RS Soerojo Magelang dinyatakan sebagai skizofren dan dan meminum obat aripiprazole, selama perawatan dengan aripiprazole pasien mengeluh badan menjadi kaku, kemudian pasien mengalami kejang general tonik klonik yang kemudian dinyatakan sebagai status epilepticus, diintubasi, dirawat di ruang Intensik, keesokan harinya pasien dirujuk ke RSUP Dr Sardjito untuk penanganan lanjutan dengan problem hipertermi ec Neuroleptic

Malignant Syndrome

Pasien dirawat selama 19 hari, problem yang dihadapi saat hari pertama sampai ketiga perawatan adalah suhu yang sangat tinggi sampai 41.3 derajat selsius disertai tubuh yang rigid, kencing yang berwarna gelap, pemeriksaan serum Kalium yang tinggi (K: 5,6 mmol/L) dari pemeriksaan penunjang didapatkan paameter kerusakan otot yang meningkat seperti creatine kinase yang tinggi 26.451 U/L, pemeriksaan CKMB menunjukkan 156 (normal CK 22-198 U/L; Normal CKMB: 5- 25 U/L), pemeriksaan BUN/ Creatinine (BUN 142, Creatinine: 7.16) kami tatalaksana sebagai Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), kami konsulkan ke divisi neuro pertimbangan Hemodialisis. Terapi farmakologi dengan paracetamol, bromocriptin 2,5 mg per 8 jam, non farmakologis seperti cooling blanket dan cairan infus dingin. Hipertermi teratasi pada hari kedua perawatan. Kondisi *Acute Kidney Injury* langsung kami konsulkan ke bagian ginjal hipertensi dan kemudian langsung cuci darah. Dilakukan pemeriksaan CK serial sebanyak 3x dengan hasil (13/11:9656U/L ; 15/11:1981U/L; 20/11: 188 U/L). setelah suhu terkontrol, pasien masih mengalami peningkatan berulang dari BUN dan Creatinine yang menunjukkan adanya injury dan multi organ disfunction yang kemudian diketahui pasien menderita Hospital Acquired Infection yang disebabkan *Acinetobacter baumannii*. Perawatan dilanjutkan, pasien mengalami perburukan pada hari ke 18 dan meninggal pada hari ke 19.

Pembahasan

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) merupakan suatu reaksi idiosintratik terhadap obat antipsikotik yang mengancam nyawa yang

ditandai dengan demam, penurunan kesadaran, rigiditas dan disfungsi otonom. Reaksi ini dihubungkan dengan semua obat neuroleptik maupun obat antipsikotik generasi baru yang mempengaruhi neurotransmisi dopaminergik sentral. Insidensi NMS adalah 0,2- 3,2% dari seluruh pasien psikiatri yang mengkonsumsi obat antineuroleptik³. Gejala klinis dari NMS meliputi rigiditas otot yang diikuti demam tinggi, disertai dengan perubahan status mental mulai dari delirium, agitasi sampai dengan koma. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder Fourth Edition (DSM-IV) memberikan panduan kriteria diagnosis NMS diantaranya:

1. Adanya rigiditas otot dan peningkatan suhu yang berkaitan dengan penggunaan obat neuroleptik
2. Muncul gejala gejala diantaranya:
 - a) Diaforesis
 - b) Disfagia
 - c) Tremor
 - d) Inkontinensia
 - e) Perubahan Status Mental
 - f) Mutism
 - g) Takikardi
 - h) Tekanan darah tidak stabil
 - i) Leukositosis³
3. Gejala pada 1 dan 2 yang disebabkan bukan dari penggunaan obat neuroleptik ataupun kondisi medis tertentu selain NMS
4. Gejala pada 1 dan 2 yang berkaitan dengan kelainan mental

Karakteristik pemeriksaan laboratorium yang dapat muncul pada pasien NMS diantaranya adanya peningkatan Creatine Phosphokinase (CPK) yang disebabkan karena rhabdomyolisis, yang akan menyebabkan gagal ginjal akut yang berat sampai membutuhkan dialisis. Temuan laboratorium lainnya diantaranya asidosis metabolik dan defisiensi Fe. Pemeriksaan cairan serebrospinal biasanya normal.^{4,3}

Etiologi dari NMS adalah blokade dari reseptor dopamin yang dipicu oleh penggunaan obat antipsikotik, obat yang poten seperti haloperidol, fluphenazine, chlorpromazine, trifluoroperazine, prochlorperazine sering dikaitkan dengan NMS. Neuroleptik yang atipikal seperti risperidon, clozapine, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, ziprasidone memiliki

angka kejadian yang lebih rendah dibandingkan dengan haloperidol. NMS pun dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan penghambat dopamin seperti metoclopramid, promethazine, droperidol, diatrizoate, amoxapin. NMS dapat terjadi pada obat yang tidak memiliki aktifitas penghambat dopamin seperti lithium, despramine, dosulpin dan phenelzin.³

Diagnosis Banding dari NMS diantaranya adalah heat stroke, infeksi intra kranial, ensefalopati toksis, delirium, agitasi, status epileptikus dan gejala ekstrapiramidal akibat obat. Hipertensi Maligna dapat dibedakan dengan NMS dengan riwayat penggunaan anestesi inhalasi, riwayat keluarga dengan hipertermi maligna. Diagnosis lain adalah *Drug Withdrawal Syndrome*, dengan gejala serupa, hanya dengan riwayat overdosis zat-zat psikotropika. Patofisiologi dari NMS sangatlah kompleks dan mengundang perdebatan di antara para ahli, disepakati bahwa NMS disebabkan karena adanya penurunan mendadak dari aktifitas dopamin sentral yang disebabkan blokade dari reseptor dopamine D₂ yang berada pada traktus nigrostriatal, hipotalamik, mesolimbik. Hal ini yang menjelaskan gejala klinis NMS meliputi rigiditas, hipertermia dan perubahan status mental. Patofisiologi lain yang berperan dalam NMS adalah adanya peningkatan pelepasan kalsium pada retikulum endoplasma pasien yang mengonsumsi obat-obatan antipsikotik, dan juga adanya defek protein regulator kalsium.^{3,4}

Faktor risiko terjadinya NMS diantaranya adalah peningkatan dosis obat neuroleptik, penggantian atau penyesuaian dosis antipsikotik, dehidrasi, kelelahan fisik, paparan terhadap panas hiponatremia, defisiensi besi, malnutrisi, trauma, tirotoksikosis, penggunaan obat psikoaktif, gangguan struktural dan fungsional otak dari ensefalitis, tumor maupun kasus delirium dan dementia, penggunaan meperidin dan metoclopramide dapat mencetuskan NMS.¹⁻³ Manajemen NMS dimulai dari mengenali NMS sebagai suatu kegawatan neurologis, penundaan terapi dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Tatalaksana NMS sangatlah *tailormade* untuk setiap pasien. Langkah pertama adalah

menghentikan obat neuroleptik dan semua obat yang dapat mencetuskan NMS. Hidrasi agresif, terutama pada pasien dengan peningkatan Creatine Phosphokinase (CPK, CK) untuk mencegah kerusakan ginjal, terapi hipertermia seperti *cooling blanket*, *ice pack* pada ketiak, serta koreksi kelainan metabolik.^{3,5}

Pasien dengan NMS beresiko untuk terjadi morbiditas lanjutan yang disebabkan karena rhabdomyolisis, deep vein thrombosis, dan emboli paru yang disebabkan karena dehidrasi dan imobilisasi, pneumonia aspirasi karena gangguan menelan dan perubahan status mental, dan juga penyakit yang dapat timbul akibat perawatan lama seperti shock, sepsis, kejang, aritmia.^{3,5} Pada NMS dengan kasus berat beberapa terapi yang dapat diberikan diantaranya bromokriptin yang merupakan obat agonis dopamin, dan dantrolen, obat yang bekerja dengan menghambat pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma. Studi meta analisis menyebutkan kedua agen ini dapat memperpendek lama gejala dan menurunkan mortalitas ketika digunakan tunggal maupun kombinasi. Bromokriptin diberikan untuk memundurkan kondisi hipodopaminergik dan diberikan dengan dosis 2,5 mg per 8 jam, dapat ditingkatkan 2,5 mg per 24 jam sampai gejala perbaikan atau tercapai dosis maksimal 45 mg per hari, diberikan selama 10 hari. Dantrolene dapat diberikan dengan dosis bolus 1 sampai 2,5 mg per kg, dilanjutkan dengan maintenance 1 mg per kg per 6 jam sampai mencapai dosis 10 mg per kg per hari.³

Kesimpulan

Laporan ini menyajikan sebuah kasus *Neuroleptic Malignant Syndrome*, suatu kasus idiosinkratik dari obat neuroleptik yang jarang dan dapat mengancam nyawa. Target manajemen NMS adalah menurunkan suhu dan mengatasi komplikasi akibat dari suhu yang tinggi, pengenalan akan tanda dan gejala sangatlah vital dan dapat menentukan morbiditas dan mortalitas pasien.

Daftar Pustaka

1. Vincent JL., Moore FA., Bellomo R., Marini JJ., Textbook of critical care. 8th ed. Elsevier.

- 20-22; 371.
2. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD. Anesthesia for neurosurgery. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 7th ed. McGraw-Hill Education. 2022.
 3. Simon LV, Hashmi MF, Cllahan AL. Neuroleptic malignant syndrome. Start Pearl. 2023. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489248/>
 4. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:161– 75. Doi: 10.2147/NDT.S118438
 5. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, Neu P, Connemann BJ, Gahr M, dkk. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in International therapy Guidelines: A comparative analysis. Pharmacopsychiatry. 2020;53(2): 51-9. Doi: 10.1055/a-1046-1044



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License