

Hiperprolaktinemi saptanan sanrısals bozukluk tanılı bir hastada uzun etkili aripiprazol ile klinik düzelme: Olgusu sunumu

Clinical improvement with long-acting aripiprazole in a patient with delusional disorder with hyperprolactinemia: a case report

Sevler Yıldız¹, Kerim Uğur²

¹Uzm. Dr., Tunceli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Tunceli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-9951-9093>

²Uzm. Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Malatya, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-3131-6564>

ÖZET

DSM-5 bir ya da daha fazla sistematik, değişmez nitelikte sanrılarının olduğu bozukluğu 'Sanrısals Bozukluk' olarak adlandırmıştır. Sanrısals bozukluk tanılı hastaların iç görüleri zayıf olduğundan doktora kendileri başvuramazlar bu sebeple de ilaç tedavisine karşı oldukça dirençlidirler. Bu yazıda antipsikotik tedavi sürecinde hiperprolaktinemi tespit edilen sanrısals bozukluk tanılı bir hastada, prolaktin yüksekliğinin etiolojisini açıklamaya çalışırken yapılan ileri tetkikler ile hipofiz adenomu saptanmasından ayrıca hastada uygun endokrinolojik yaklaşım ve uzun etkili aripiprazol depo kullanımıyla birlikte görülen klinik iyileşmeden bahsedeceğiz. Psikiyatrik tanılı hastalarda özellikle ilaç yan etkisi olarak düşündüğümüz durumların inatçı seyretmesi, altta yatan organik bir nedenin bulunabileceğini akla getirmeli, ayrıntılı nöropsikiyatrik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca günümüzde oral tedaviye dirençli olgularda depo ilaçların önemi giderek arttığından hekimler tarafından kullanımının yaygınlaşacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Uzun Etkili Aripiprazol, Sanrısals Bozukluk, Hiperprolaktinemi, Hipofiz Adenomu

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020;23:518-521)

DOI: 10.5505/kpd.2020.71501

SUMMARY

DSM-5 named the disorder with one or more systematic, invariable delusions as 'Delusional Disorder'. Patients with a diagnosis of delusional disorder have poor internal symptoms and therefore do not consult a doctor themselves, so they are very resistant to drug treatment. In this article, we will discuss the etiology of prolactin elevation in a patient with delusional disorder diagnosed with hyperprolactinemia during antipsychotic treatment. In patients with psychiatric diagnosis, stubbornness of what we consider to be a drug side effect should suggest that an underlying organic cause may exist, and a detailed neuropsychiatric evaluation should be performed. In addition, we think that the use of depot drugs in patients resistant to oral therapy will increase and its use by physicians will become widespread.

Key Words: Long-acting Aripiprazole, Delusional Disorder, Hyperprolactinemia, Pituitary Adenoma

GİRİŞ

Dış gerçekliğin aksi kanıtlara rağmen yanlış yorumlanmasına dayanan sabit inançlar sanrı olarak tanımlanmaktadır. Bir ya da daha fazla sistematik sanrının bir araya gelmesi ile oluşan klinik tablo ise sanrısız bozukluk olarak adlandırılmaktadır. Ortalama 40'lı yaşlarda görülen bu hastalıkta en sık perseküsyon sanrıları görülse de grandiyöz sanrılar, somatik sanrılar, kıskançlık sanrıları veya başka tür sanrılar da görülebilmektedir. Sanrısız bozukluk tedavisinde antipsikotik ilaçların yanında psikoterapi de kullanılmaktadır (1).

Tipik antipsikotik ilaçlar tuberoinfundibuler sistemde, dopamin 2(D2) blokajına bağlı olarak kan prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olmaktadır. Risperidon, ketiyapin, aripiprazol gibi atipik antipsikotik ilaçlar ise daha az D2 reseptör blokajı yaptığından diğer antipsikotiklere göre prolaktin seviyesini daha az yükseltmektedir. Hiperprolaktinemi, kullanılan antipsikotikten kaynaklanabileceği gibi diğer hiperprolaktinemi nedenlerinin de bu duruma yol açabileceği unutulmamalı ve bu nedenlere yönelik araştırmalar yapılmalıdır (2,3).

Aripiprazol 5-HT_{1a} reseptör parsiyel agonisti iken, 5-HT_{2a} reseptör antagonisti olduğundan hiperprolaktinemiye neden olma ihtimali %5'in altındadır. Hatta aripiprazol, diğer antipsikotik ilaçların yanında semptomatik hiperprolaktineminin etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (4, 5).

Biz burada uzun etkili paliperidon ile takip ettiğimiz sanrısız bozukluk tanılı bir olguda, tedavi esnasında hiperprolaktinemi tablosunu düşündüren şikayetler gelişmesinden, olguda yapılan ileri tetkikler sonrası insidental olarak hipofiz adenomu saptanmasından ve sonrasında uygun endokrinolojik yaklaşım ile birlikte uzun etkili aripiprazol tedavisi ile birlikte klinik seyrin düzelmesinden bahsedeceğiz.

OLGU

42 yaşında, evli, kadın hasta. Kötülük göreceği

düşünceleri, kimsenin duymadığı sesler duyma, sinirlilik yakınmalarıyla yakınları tarafından getirildi. Kendisine göre bunlardan şikayetçi olması muhtemel hastalığı yoktu. Bu dönemden önce psikiyatrik semptomu olmayan hastanın ilk şikayetleri yaklaşık iki yıl önce kendi kendine konuşma, yoğun takip edilme ve kötülük göreceği düşünceleri, dini konularda yoğun uğraşlar şeklinde başlamış. Tanımadığı insanların kendisini takip ettiğini, kendisinin dini bir örgüte mensup olduğunu, örgütlerine zarar vermek isteyen insanlar tarafından kendisine kötülük edileceğini düşünüyormuş. Bu düşünceleri nedeniyle kendisini takip ettiğini düşündüğü bir kişinin arabasına zarar vermesi, bir diğer seferde de kendi örgütüne mensup olmadığını düşündüğü insanların oturduğu apartmanın önünde silahla havaya ateş etmesi nedenleriyle adli sorunlar yaşamış. Adli sürecin sonucunda ailesi kişinin hastalığı olduğunu fark edip psikiyatri doktoruna götürmüş. Psikiyatristler tarafından farklı zamanlarda olanzapin, risperidon ve haloperidol tablet tedavileri başlanmış ancak hasta oral ilaç alımına karşı direnç gösterdiğinden, ilaç başlandıktan birkaç gün sonra ilaçları kendisi bırakıyormuş.

Ruhsal yakınmalar ile hasta psikiyatri polikliniğine getirildi. Öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu. Yapılan ruhsal muayenesinde; bilinci açık, koopereydi. Zeka ve dikkati klinik gözlem ile yeterliydi. İletişim kurmakta isteksizdi. Göz teması kurmaktan sakındığı gözlemlendi. İlgisi ve bakımı yetersizdi. Çağrışımları düzenliydi. Düşünce içeriğinde referans ve perseküsyon sanrıları vardı. Soyut düşünme yeterli, gerçeği değerlendirme yetersizdi. İç görüşü yoktu. Duygulanımı disforikti. Hastadan istenilen tam kan sayımı ve biyokimya değerleri ilk başvuru anında normal sınırlardaydı. Yapılan genel nörolojik muayenesinde patoloji izlenmedi.

Hastada DSM -5'e göre bir aydan daha uzun süren sanrıların varlığı, bulguların şizofreni a tanısı ölçütlerini karşılamaması, sanrısız süreç dışında işlevselliğin belirgin olarak etkilenmemesi, beraberinde şiddetli mani ya da majör depresyon dönemlerinin olmaması, hastalığın bir maddenin etkisi ya da sağlıkla ilgili bir duruma bağlı olmaması nedenleriyle 'Sanrısız Bozukluk' tanısı düşünüldü. Ayırıcı tanıda şizofreni, psikoz özellikleri gösteren

depresyon, bipolar I ve II bozukluğu DSM 5'e göre uygun tanı kriterlerini sağlanamadığı için dışlandı.

Hastaya Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulandı. Ölçek toplam skoru 126 idi. İç görü eksikliği ve oral tedaviye uyumsuzluk öyküsü nedeniyle uzun etkili antipsikotik tedavi başlanması planlandı. 150 mg dozunda paliperidon uzun salımlı süspansiyon enjeksiyon intramusküler (im) yapıldı. 8. Gün 100 mg uzun etkili paliperidon enjeksiyon im uygulandı. Bir ay sonra 100 mg uzun etkili paliperidon enjeksiyonu ile takibi yapıldı. Ancak tedavinin üçüncü ayında adet düzensizliği, memelerde hassasiyet, dolgunluk ve memelerden akıntı gelmesi yakınmaları oldu. Hastada tekrar alınan rutin kan tetkiklerinde patoloji izlenmediğinden ilaca bağlı hiperprolaktinemi olasılığı düşünüldü ve serum prolaktin düzeyi istendi. Prolaktin düzeyi 92,64 ng/ml olarak saptandı. Hastanın uzun etkili paliperidon aylık dozu 75 mg'a düşüldü. Yapılan kontrollerde prolaktin düzeyinde yeterli düşmenin sağlanamadığı görüldü ve hastanın hiperprolaktinemiye bağlı yakınmalarının devam ettiği öğrenildi. Tedavinin beşinci ayında bakılan prolaktin kan düzeyi 166,8 ng/ml olarak saptandı. 150 ng/ml seviyesinin üstünde çıkan sonuç nedeniyle prolaktin düzeyinin hipofiz tümörüne bağlı olabileceği düşünülerek kontrastlı ve kontrastsız hipofiz manyetik rezonans (MR) istendi. Hipofiz MR sonucunda hipofiz glandı posterior kesiminde 5 mm çapında IVKK ile kontrast tutulumu göstermeyen ve hipofiz mikroadenomu düşündürülen kitle saptandı. Hasta endokrinoloji bölümüne konsülte edildi. Endokrinoloji tarafından diğer hormon seviyelerinde anomali saptanmadığından ilk etapta antipsikotik tedavinin değiştirilmesi önerildi. Antipsikotik ihtiyacı devam eden hastanın uzun etkili paliperidon intramusküler (im) tedavisi sonlandırıldı. Aripiprazol 5 mg/gün tb başlandı. Ancak oral antipsikotik tedavisine bağlı tedavi uyumsuzluğu devam ettiği için uzun etkili aripiprazol im tedavisine geçişi yapıldı. Poliklinik kontrollerinde takiplerine devam edilen hastanın ilaç değişimi sonrası hiperprolaktinemiye bağlı olan fiziksel belirtileri geriledi. Ayrıca endokrinoloji tarafından takip edilmekte olan hastada, takiplerde prolaktin seviyesi gerileyip normal aralığa döndüğünden nonfonksiyonel hipofiz adenomu düşünüldü ve hasta ilaçsız olarak izleme alındı.

Tedavinin yaklaşık yedinci ayında total PANNS skoru 44'e geriledi. Hasta tedavi sonrası dönemde evden çıkmaya başladı, hastalığı sürecinde sorun yaşadığı kişiler ile ikili ilişkilerinde düzelmeye sağlandı, sosyal işlevselliğini geri kazandı. Hastanın sonraki üç aylık poliklinik takiplerinde ruhsal ve fiziksel yakınması olmadı. Prolaktin seviyeleri normal sınırlarda olduğundan endokrinoloji tarafından ilaçsız olarak takip edilmektedir. Hasta aylık psikiyatri poliklinik kontrolleri ile de izlemeye devam ediliyor.

TARTIŞMA

Tipik antipsikotiklerin ön hipofizdeki D2 reseptörlerini bloke ederek prolaktin seviyelerinde yükselmeye neden olduğu bilinmektedir (6). Atipik antipsikotikler ise, tipik antipsikotiklere göre daha az olmakla birlikte kendi aralarında reseptör afinitelerine göre prolaktin düzeyini yükseltenler ve yükseltmeyenler olarak iki gruba ayrılmaktadır (6,7). Klozapin ve ketiapinin düşük D2 reseptör afinitesi nedeniyle prolaktin düzeyinde yükselmeye neden olmadığı düşünülmektedir. Risperidon ve amisülpirid ise serum prolaktin düzeyini yükselten gruptadır (8).

Hiperprolaktinemi menstrual düzensizliklere, galaktore, jinekomasti, seksüel disfonksiyon, infertilite, obezite, akne ve hirsutizm ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi yan etkilere neden olabilmektedir (9). Hiperprolaktinemi saptanması durumunda hastalık öyküsü, fizik muayene, gebelik testi de dahil olmak üzere detaylı kan tetkikleri yapılmalıdır. Öyküde baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi şikayetlerin varlığı beyinde yer kaplayan bir lezyonu akla getirmelidir. Ancak öyküde bu tür şikayetlerin olmaması santral sinir sistemi patolojilerini dışlamaz. Bu sebeple ileri tetkik için hasta endokrinolog ve beyin cerrahına yönlendirilmelidir (3).

Aripiprazol kullanımının prolaktin düzeylerinde hafif bir yükselmeye neden olduğuna yönelik çalışmalar olsa da diğer antipsikotiklerle ortaya çıkan hiperprolaktinemi durumunda tedaviye aripiprazol eklenmesinin prolaktin düzeylerinde düşüş sağladığına yönelik vaka bildirimleri ve çalışmalar da bulunmaktadır (5,10,12).

Antipsikotiğe bağlı prolaktin yüksekliği araştırılırken prolaktin seviyesi bize etioloji açısından yardımcı olmaktadır. Antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan prolaktin yüksekliği en fazla 150 ng/ml kadar olmaktadır (11). Öte yandan nadirde olsa antipsikotiklere bağlı kan seviyesi 150 ng/ml'den daha yukarıya da çıkabilmektedir.

Yukarıdaki vaka sunumunda hastaya önce paliperidon uzun salımlı enjeksiyon tedavisi başlanmıştır. Tedavinin ilk dönemlerinde prolaktin düzeyi 92,64 ng/ml'e yükselmiş ve kontrollerde intramüsküler antipsikotik tedavinin dozu azaltılmasına rağmen prolaktin seviyesinde gerileme olmamıştır. Ayrıca prolaktin düzeyinin 150 ng/ml'nin üzerine yükselmiş olduğunun görülmesi üzerine organik etioloji araştırılmıştır. Hastada daha az oranda prolaktin yükselmesine sebep olabileceği bilinen uzun etkili aripiprazol enjeksiyon tedavisine geçilmiştir. Takiplerde prolaktin seviyesi normal aralığa döndüğünden endokrinoloji tarafından nonfonksiyonel hipofiz adenomu düşünülmüş ve hasta ilaçsız olarak izleme alınmıştır. Bu hasta için her ne kadar antipsikotik olarak klozapin ve ketiapin düşünülecek alternatifler arasında olsa da hastanın oral tedaviye uyumsuzluğunun yanında ortaya çıkabilecek metabolik sendrom ve

agranülositoz riski nedeniyle aripiprazol depo aylık enjeksiyon tedavisi uygun görülmüştür.

Sonuç olarak; Sanrısız Bozukluk gibi oral tedaviye dirençli olgularda antipsikotik dozunun ayarlanamadığı uzun etkili antipsikotikler ile tedavi sırasında, hiperprolaktinemi yan etkisi ortaya çıkabilmektedir (7, 12). Belirtilen hasta grubunda ortaya çıkabilecek hiperprolaktinemi durumlarında kısmi agonist etki mekanizması ve D2 reseptörlerine güçlü bağlanma afinitesi gösteren aripiprazol, hiperprolaktinemi azaltmaya yardımcı olmak için güvenli ve etkili bir ekleme tedavisi alternatifi olabilir (12). Bununla birlikte akut dönem dışında uzun etkili depo formuyla idame tedavi alternatifi de olabilir. Biz bu vaka sunumunun uzun etkili tedavi gerektiren Sanrısız Bozukluk hastalarında hiperprolaktinemiye yaklaşım açısından literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Sevler Yıldız, Tunceli Devlet Hastanesi, Psikiyatri, Tunceli, Türkiye dr_sevler@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Winokur G. Delusional Disorder (Paranoia). *Comprehensive Psychiatry* 1977; 18: 511-521.
2. Jolene RB, Pharm D, Sally KG . *Pharmacotherapy* 2009; 29: 64-73.
3. Windgassen KW, Wesselmann U, Mönking H. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 1996; 33:142-146.
4. Kane JM, Meltzer HY, Carson WH, McQuade RD, Marcus RN, Sanches R, Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 213-223.
5. Saitis M, Papazisis G, Katsigiannopoulos K, Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone induced hyperprolactinemia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 624.
6. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21:911-936.
7. Bulut SD, Bulut S, Alataş E. Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015; 7(2), 109-124.
8. Grunder G, Wetzel H, Schlosser R, Anghelescu I, Hillert A, Lange K, Hiemke C, Benkert O. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 89-97.
9. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Sunyer X, Bigger JT, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1334-1349.
10. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, Shon JH, Conley RR. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1404-1410.
11. Checkley S. Neuroendocrine effects of psychotropic drugs. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1991; 5:15-33.
12. Yeager A, Shad MU. Aripiprazole for the Management of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia A Retrospective Case Series. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020; 30: 22(1).