

Paliperidon ile İlişkili Jinekomasti ve Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Necla Keskin¹, Lut Tamam²

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği,
Van - Türkiye
²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim
Dalı, Adana - Türkiye



ÖZET

Paliperidon ile ilişkili jinekomasti ve tedavisi: Bir olgu sunumu

Tipik antipsikotikler ve atipik antipsikotiklerden risperidon, amisülpirid ve paliperidonun sık görülen yan etkilerinden biri hiperprolaktinemi'dir. Hiperprolaktinemi ile ilişkili belirtiler erkek hastalarda kadınlara göre daha seyrek gelişmekte ve zaman zaman gözden kaçmaktadır. Antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktineminin tedavisi hastaya özgü olmalıdır. Önerilen başlıca tedaviler; antipsikotik dozunun azaltılması, antipsikotikğin değiştirilmesi, tedaviye dopaminerjik agonist, seks steroidleri ya da aripirazolün eklenmesidir. Bu yazıda paliperidon tedavisinin ikinci ayında jinekomasti ile başvuran bir olgu ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Aripirazol, jinekomasti, paliperidon, psikoz

ABSTRACT

Paliperidone-related gynecomastia and treatment: a case report

Hyperprolactinemia is a frequent adverse effect of typical antipsychotics and atypical antipsychotics such as risperidone, amisulpride, and paliperidone. Side effects due to hyperprolactinemia are less frequent in males and sometimes these symptoms are overlooked. The management of a patient with antipsychotic-induced hyperprolactinemia must be patient specific. The recommended treatments include reducing dose of the offending antipsychotic, switching to another antipsychotic, using dopamine receptor agonist, adding sex steroids or aripiprazole to the treatment. In this report, a case that developed gynecomastia in the second month of the paliperidone treatment is presented and its treatment is discussed.

Keywords: Aripiprazole, gynecomastia, paliperidone, psychosis

Bu makaleye atf yapmak için: Keskin N, Tamam L. Paliperidone-related gynecomastia and treatment: a case report. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2017;30:258-261. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2017300310>

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Necla Keskin,
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri
Kliniği, Van, Türkiye

Telefon / Phone: +90-432-215-7600

Elektronik posta adresi / E-mail address:
neclakeskin@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
14 Haziran 2017 / June 14, 2017

İlk düzeltme öneri tarihi /
Date of the first revision letter:
4 Temmuz 2017 / July 4, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
13 Temmuz 2017 / July 13, 2017

GİRİŞ

Temelde psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar yaygın olarak, dopamin reseptör antagonizması yaparak etki gösteren tipik antipsikotikler ve serotonin-dopamin antagonizması yaparak ve/veya dopamin reseptörleri ile farklı şekillerde etkileşerek (mezolimbik seçicilik gösterme, daha zayıf D2 reseptör blokajı yapma, D2 reseptörlerinden hızlı ayrılma ve kısmi dopamin agonizması) etki gösteren atipik antipsikotikler olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır (1). Hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibuler dopamin yolağındaki nöronların işleyişi, antipsikotik ilaçlarla engellendiğinde prolaktin salınımlarında artış meydana gelmekte ve bu durum yani hiperprolaktinemi hastada asemptomatik seyredebileceği gibi, kısa dönemde galaktore, amenore, jinekomasti ve cinsel işlev bozukluğu gibi sorunlara, uzun

dönemde ise tümörögenез ve osteoporozaya yol açabilmektedir (1-4). Bu yan etkiler tedavi uyumunu bozabilmekte, uzun dönemde de ciddi sağlık sorunlarıyla sonuçlanmaktadır (4).

Güçlü serotonin reseptör blokajına oranla daha zayıf D2 reseptör blokajı yapan ve mezolimbik sistem üzerine olan etkileri, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem üzerine olan etkilerinden daha fazla olan atipik antipsikotikler, tipik antipsikotiklere göre prolaktin seviyelerini daha az yükseltmektedir (1,2,5). Antipsikotikler ile ilişkili hiperprolaktinemi sıklığı kadınlar için %42-93, erkekler için %18-72 aralığında bildirilmiştir (6). Atipik antipsikotiklerden risperidon, amisülpirid ve risperidonun aktif metabolitleri ve paliperidonun hiperprolaktinemiye yol açtıkları bilinmektedir (7). Paliperidon ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır (8). Öte yandan aripirazolün D2 ve D3 reseptörleri üzerindeki parsiyel agonist etkisiyle prolaktin düzeylerini

arttırmadığı, hatta diğer antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktinemi düzelttiği düşünülmektedir (9,10). Bu yazıda paliperidon tedavisi sonrası jinekomasti gelişen bir olgu ve tedavisi sunulmuştur.

OLGU

23 yaşında erkek olgu polikliniğimize “memede büyüme” yakınması ile başvurdu. Alınan öyküden; ilk kez 15 yaşında iken isteksizlik, keyifsizlik yakınmaları nedeniyle psikiyatrik vizitinin olduğu ve 2 yıl önce benzer yakınmaları nedeniyle kısa süreyle sertralin 50mg/gün kullandığı öğrenildi. Olgu, yaklaşık 7 ay önce ailesi tarafından 1 aydır devam eden kendi kendine konuşma, dini uğraşlarında artış, arkadaşlarını cinlerden zarar görmemeleri için ne yapmaları gerektiği konusunda uyarma, hayaller görme, ses duyma, sinirlilik ve saldırganlık yakınmaları nedeniyle psikiyatriste götürülmüş ve “akut psikoz” tanısıyla kısa aralıklarla iki kez hastaneye yatırılmıştır. HBsAg testinin pozitif olduğu, tedavisinin paliperidon 9mg/gün, ketiyapin 25mg/gün olarak düzenlendiği, tedavi sonrası yakınmalarının gerilediği öğrenildi. Takiplerinde ketiyapinin kesildiği, ekstrapiramidal sistem (EPS) bulguları nedeniyle kısa süreyle bornaprin kullandığı belirlendi. Paliperidon tedavisinin ikinci ayında memesinde büyüme olduğunu fark ettiği, bu nedenle dahiliye polikliniğine başvurduğu, bakılan hormon düzeylerinin (tiroid fonksiyon testleri, total testosteron, estradiol) normal olduğu, çekilen meme ultrasonografisinin “sol memede retroareolar alanda belirgin sınır vermeyen 8x14mm boyutlarında hipoeoik doku alanı izlenmiştir (öncelikle jinekomasti alanı lehine yorumlanmıştır)” şeklinde rapor edildiği ve hastanın polikliniğimize yönlendirildiği öğrenilmiştir.

Olgunun yapılan ruhsal muayenesinde çağrışımlarının yavaş, duygulanımın tekdüze olduğu, pozitif psikotik belirti tanımlamadığı, bellek ve yöneliminin doğal ve psikomotor retarde olduğu gözlenmiştir. Bakılan prolaktin değeri 136.3ng/ml (normal prolaktin düzeyleri kadınlarda <25ng/ml, erkeklerde <20ng/ml) olarak gelmiş, olgunun kullanmakta olduğu paliperidon 6mg/gün’e düşürülmüş, tedavisine aripiprazol 10mg/gün eklenmiştir. Aripiprazol, hasta erişkin ve psikotik

bozukluk tanılı olması ve başka bir antipsikotikten geçiş yapılıyor olması nedeniyle orta dozda başlanmıştır. Paliperidon ile hiperprolaktineminin yanısıra EPS yan etkileri gelişmiş olması nedeniyle paliperidondan aripiprazole geçiş ve tedaviye monoterapi ile devam planlanmıştır. Tedavi değişikliğinden 10 gün sonra tekrar değerlendirilen, pozitif psikotik bulgu saptanmayan olgunun kontrol prolaktin değeri 22ng/ml gelmiş, meme dokusundaki büyümenin geçtiği gözlenmiştir. Paliperidon aripiprazol tedavisinin 14. gününde 3mg/gün’e düşürülmüş, tedavinin 1. ayında tamamen kesilmiştir. Yaklaşık 6 aydır remisyonda olan olgunun tedavisine aripiprazol 20mg/gün, ketiyapin 25mg/gün ile devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Hiperprolaktineminin kadın ve genç hastalarda daha sık geliştiği, ilaç dozu arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir (2,9). Genç erkek olgumuz hiperprolaktinemiye sıklıkla yol açtığı bilinen atipik antipsikotiklerden paliperidon kullanmaktadır. Galaktorenin yanısıra hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın baskılanmasına bağlı olarak hipogonadizm, cinsel işlev bozuklukları, infertilite, adet düzensizliği yapan hiperprolaktinemi; kadın hastalarda hemen fark edilebilen belirtilere yol açarken, erkek hastalarda bu belirtiler daha seyrek gelişmekte ve zaman zaman gözden kaçmaktadır. Prolaktin düzeyleri tedavi başladıktan sonraki birkaç saat içerisinde yükselmekte, hormon düzeylerindeki yükseklik tedavi kesildikten sonra uzun süre devam edebilmektedir (9). Hiperprolaktineminin erkek hastalarda nadir görülen bir yan etkisi de olgumuzda tedavinin ikinci ayında ortaya çıkan jinekomastidir. Jinekomasti çift veya olgumuzda görüldüğü gibi tek taraflı olabilmektedir.

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı hiperprolaktineminin tedavisinde antipsikotik dozunun azaltılması, antipsikotiğin değiştirilmesi, tedaviye dopaminerjik agonist ya da seks steroidlerinin eklenmesi önerilmektedir (11). Tedaviye aripiprazol eklenmesinin antipsikotiklerle ilişkili hiperprolaktinemi tedavisinde etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu bildirilmiştir (12). Olgumuzda paliperidon ile ilişkili olarak, hem ekstrapiramidal sistem yan etkileri, hem de jinekomasti

gelişmiş olması nedeniyle, tedavide paliperidondan aripiprazole kademeli geçiş planlanmış, paliperidon 9mg/gün'den 6mg/gün'e düşürülüp, tedaviye aripiprazol 10mg/gün eklenmiştir. Olgunun takiplerinde psikotik belirtilerde alevlenme olmaksızın prolaktin düzeylerinin normale döndüğü ve jinekomastinin gerilediği gözlenmiştir.

Tedaviye başlanmadan önce prolaktin düzeylerine bakılması tartışmalı bir durum olup, bazı araştırmacılar rutin tarama önerirken, bazıları önermemekte ya da sadece yüksek riskli ilaç ve hastalar için tarama önermektedir (11,13,14). Hastanın takiplerinde prolaktin düzeyi bakılması konusunda da fikir birliği sağlanmıştır. Bazı yazarlar, tedaviden 3 ay sonra ya da yıllık prolaktin düzeyi takibi önerirken, tedavi rehberleri genellikle hasta belirti geliştirince prolaktin düzeylerine bakılmasını önermektedir (11,13,14). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda tüm hastalarda bazal prolaktin değerine bakılması önerilmiştir. Ayrıca, takiplerde hiperprolaktinemi belirtisi olmayan ancak risperidon, paliperidon, amisülpirid ve tipik antipsikotik ilaç kullananlarda 3 ay sonra prolaktin tetkikinin tekrarı yapılması gerektiği belirtilmiştir. Prolaktin düzeyinde ılımlı yükseklik saptanması durumunda, her

muayenede belirti seyrinin ve etkisinin sorulması ve prolaktin tetkikinin 6 ayda bir tekrarı, belirgin yükseklik saptanması durumunda ilaç değişikliği veya hipogonadizmin tedavisi önerilmektedir (15).

Sonuç olarak; antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktinemi tedavi uyumunu bozabilen ve uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bir durumdur. Prolaktin düzeylerinin tarama ve takibi ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle riskli ilaç ve hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı yan etkilerin özellikle belirtilerin göz ardı edilebildiği erkek hastalarda sorgulanması büyük önem arz etmektedir. Hiperprolaktineminin tedavisi hastaya özgü olmalıdır.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Olgunun takibi	N.K.
Literatür araştırması	N.K., L.T.
Makalenin yazımı	N.K., L.T.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	L.T.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Yüksel N (editör). Temel Psikofarmakoloji. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010, 767-866.
- Bulut SD, Bulut S, Alataş E. Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2015; 7:109-124.
- Aboraya A, Fullen JE, Poniaman BL, Makela EH, Latocha M. Hyperprolactinemia associated with risperidone: a case report and review of literature. Psychiatry (Edgmont) 2004; 1:29-31.
- Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:639-661. [CrossRef]
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 2014; 28:421-453. [CrossRef]
- Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol 2008; 22(Suppl.):46-55. [CrossRef]
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. Drugs 2004; 64:2291-2314. [CrossRef]
- Skopek M, Manoj P. Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone. Australas Psychiatry 2010; 18:261-263. [CrossRef]
- Basterreche N, Zumárraga M, Arrue A, Olivas O, Dávila W. Aripiprazole reverses paliperidone-induced hyperprolactinemia. Actas Esp Psiquiatr 2012; 40:290-292.
- Alpak G, Unal A, Bulbul F, Aksoy I, Demir B, Savas HA. Hyperprolactinemia due to paliperidone palmitate and treatment with aripiprazole. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2014; 24:253-256. [CrossRef]
- Miyamoto BE, Galecki M, Francois D. Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Psychiatric Annals 2015; 45:266-272. [CrossRef]

12. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8:e70179. **[CrossRef]**
13. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:141-147. **[CrossRef]**
14. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty--prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol.* 2008; 22(Suppl):82-89. **[CrossRef]**
15. Üçok A, Soygür H. (editörler). Şizofreni Tedavi Kılavuzu Güncellenmiş İkinci Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010, 106-108.