

Antipsikotik Kullanımıyla Tetiklenen Nötropeni Olgusunda Tedaviye Lityum Eklenmesi

Görkem Yılmaz¹, Evrim Erten²,
Nurhan Fıstıkcı², Şakire Erek²,
Ömer Saatçioğlu³,

¹Asist. Dr., ²Psikiyatrist, ³Doç. Dr., Bakırköy Prof. Dr.
Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye



ÖZET

Antipsikotik kullanımıyla tetiklenen nötropeni olgusunda tedaviye lityum eklenmesi
Antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında kan lökosit sayısında azalma görülebilmektedir. Bu tür durumlarda
hastanın tedavisi kesilebilir ya da değiştirilebilir ve kan sayımı değerleri yakından izlenir. Ancak bu olgu
sunumunda olduğu gibi tedavi değişikliklerinin kan tablosunda düzelmeyi sağlamadığı durumlarda, lityumla
güçlendirme tedavisi düşünülmelidir. Bu olgu bildiriminin amacı, tipik ve atipik antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen
inatçı nötropeni olgularında tedaviye lityum eklenmesinin yararlı olabileceğine dikkat çekmektir.

Anahtar kelimeler: Antipsikotik, lityum, nötropeni

ABSTRACT

Addition of lithium therapy in a patient with persistent neutropenia triggered with
antipsychotics

Decrease in leukocyte count might be seen during the use of antipsychotic medications. In such cases,
treatment can be stopped or changed and blood count values must be closely monitored. As in this case
report, however, if changing the treatment doesn't provide improvement in blood counts, lithium
augmentation can be considered. The objective of this case report is to point out that the addition of
lithium therapy may be beneficial in patients with persistent neutropenia related to typical and atypical
antipsychotic drugs.

Key words: Antipsychotic, lithium, neutropenia

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Psikiyatrist Nurhan Fıstıkcı
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve
Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565

Elektronik posta adresi / E-mail address:
nurhanfistickci@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
28 Ocak 2013 / January 28, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
23 Şubat 2013 / February 23, 2013

GİRİŞ

Antipsikotik kullanan hastalarda ortaya çıkan
hematolojik yan etkiler önemli sorunlara yol açar.
Literatürdeki atipik antipsikotiklere bağlı ortaya
çıkaran nötropeni oranlarına bakıldığında; olanzapin
tedavisine bağlı nötropeni gelişme oranı %4.6 olarak
bildirilmiş, ancak bu, tedavi kesilmesini gerektiren bir
durum olarak belirtilmemiştir (1). Ketiapin dibenzodi-
azepin grubu bir antipsikotiktir ve nötropeni ve agra-
nülositoz gelişmesi %1.9-4.2 vakada bildirilmiştir (2).
Risperidon ise benzisoksazol türevi bir ilaçtır ve aktif
metaboliti 9-hidroksi-risperidondur. Literatürde rispe-
ridonla nötropeni gelişmesini konu alan olgu bildirim-
leri bulunmaktadır (3).

Tipik antipsikotiklerden haloperidol ve klorpromazinle
de nötropeni ortaya çıkabileceği ve söz konusu yan etkiler
yönünden takip yapılması gerektiği bildirilmiştir (4).

Bu olgu sunumunda, şizofreni tanısıyla uzun yıl-
lardır izlenmekte olan bir hastada, sırasıyla atipik ve
tipik antipsikotiklerle süregelen nötropeni tablosu-
nun ve psikiyatrik belirtilerin lityum tedavisi eklen-
mesi ile düzelmesi ve yaklaşık bir yıllık tedavi izlemi
tartışılacaktır.

OLGU

Elli yedi yaşındaki kadın hastanın tıbbi kayıtların-
dan, otuz yıldır şizofreni tanısıyla izlendiği, halen bir
bakım evinde yatarak tedavi gördüğü öğrenildi.
Psikiyatrik muayenesinde, özbakımının azalmış, afek-
tinin künt olduğu, düşünce içeriğinin fakir olduğu,
anlamsız bağırımlarının ve işitsel varsanılarının bulun-
duğu, günlük işlerini yapamadığı tespit edildi.
Tedavisi, olanzapin 30 mg/gün, ketiapin 800 mg/gün
olarak 3 yıldır sürmekteydi. Daha önceki izleminde

nötropeni tablosunun bulunmadığı öğrenilen hastanın izleminin üçüncü yılında, beyaz küre sayısı $2600/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $1110/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Hastanın özgeçmişinde nötropeniye neden olabileceği düşünülen herhangi bir hastalık saptanmadı. Yapılan rutin biyokimya, B12, folik asit, T3, T4 ve TSH tetkikleri normal sınırlarda ve HIV (-) olarak belirlendi. Yapılan hemataloji konsültasyonunda, genel tıbbi duruma bağlı herhangi bir hastalığı olmadığı belirlenmesi ve periferik yayma tetkikinin de doğal olarak saptanması üzerine, lökopeni ve nötropeni tablosunun nöroleptik kaynaklı olabileceği, bu nedenle hastanın kullandığı nöroleptiğin kesilmesi ya da değiştirilmesi önerildi. Bu sıradaki PANNS skoru 139 olarak saptandı. Bir ay içerisinde kademeli titrasyonla olanzapin tedavisi sonlandırılarak, risperidon 6 mg/gün tedavisine geçildi. Ancak, nötrofil sayısı $1180/\text{mm}^3$ ve beyaz küre $2300/\text{mm}^3$ olmak üzere, kan değerlerinde 8 hafta boyunca değişiklik gözlenmedi. Risperidon ve ketiapin tedavisi kesilerek, haloperidol 20 mg/gün ve klorpromazin 300 mg/gün tedavisine geçildi; 6 aylık izlemede lökopeni tablosunda ve PANNS değerlerinde değişiklik görülmedi. Hematoloji konsültasyonu tekrarlandı ve lökopeni tablosu hastanın kullandığı ilaçlara bağlandı. Tedavisinde birden fazla tipik ve atipik antipsikotik ilaç kullanılmasına rağmen hem pozitif belirtilerinde hem de lökopeni tablosunda gerileme gözlenmeyen hastaya, izleminin 8. ayında lityum 600 mg/gün başlanmasına karar verildi. Lityum düzeyi 0.65 meq/Lt düzeyinde tutuldu. Tedavinin başlanmasından iki hafta gibi kısa bir zaman sonra, doza bağımlı olarak beyaz küre ve nötrofil sayısı değerlerinde artış saptandı. İzlemede beyaz küre sayısının $6000/\text{mm}^3$, nötrofil sayısının $3670/\text{mm}^3$ değerlerine yükseldiği gözlemlendi. Lityumun eklenmesi sonrasında yapılan görüşmede PANNS skoru 79 olarak bulundu. Kurumda çalışanların görüşü, hastanın servis içinde daha uyumlu olduğu, işbirliğine girdiği, işitsel varsanılarının azaldığı, uygunsuz giyinmelerinin ve davranışlarının azaldığı şeklindeydi.

TARTIŞMA

Lökopeni, beyaz küre değerlerinin $3000/\text{mm}^3$ 'ün altına, nötropeni ise nötrofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesidir. Neredeyse tüm psikotrop ilaçlara bağlı olarak lökopeni ve nötropeni gelişebilmektedir. Tipik ve atipik antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan lökopeni ve nötropeni yaşamı tehdit edecek düzeye gelebilir. Bu düzeyde hematolojik değişikliklerin saptanması durumunda, verilen antipsikotiklerin değiştirilmesi önerilmektedir (4). Bu hastada da atipik antipsikotikler kademeli olarak kesilmiştir. Olanzapin kesildiğinde hastanın psikotik bulgularının şiddetlenmesi üzerine sırasıyla yapılan ilaç değişikliklerinde kan değerlerinde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Literatürde, ketiapine (5-7), olanzapine (1,8) ve risperidona (9) bağlı lökopeni olguları bildirilmektedir. Atipik ve sonrasında tipik antipsikotik kullanımıyla klinik tablonun değişmemesi ve nötropeni riskinin hala sürüyor olması nedeniyle tedaviye lityum eklenmiştir. Lityum, şizofrenide güçlendirme tedavisi için de kullanılabilen bir ilaçtır (10). Lityumun kemik iliği üzerindeki etkisinin, muhtemelen kök hücrenin uyarılmasıyla granülopoezisin modülasyonu ya da granülosit hücre uyarıcı faktörün (G-CSF) artmış üretimi ile olduğu bildirilmektedir (4). Lityumun özellikle klozapine bağlı nötropenide kullanılmasının olumlu etkisine dair yayınlar bulunmaktadır (11,12).

Bu hastanın ilginç özelliği, hem atipik hem de tipik antipsikotik kullanılmış olması, doz azaltılmasıyla nötropeni tablosunda değişikliğin olmaması, bunun sonucunda oluşan klinik tablodaki psikotik alevlenmeler nedeniyle ek ilaç kullanmak gerekmesidir. Bu olguda olduğu gibi, atipik ve tipik antipsikotik kullanan hastalarda tedavi sürecinde hematolojik tetkiklerin de izlemede yer almasının önemli olduğu görülmektedir. Aynı zamanda, bu tür olgularda lityumun, tipik ve atipik antipsikotiklere bağlı olarak ortaya çıkan nötropenin tedavisine eklenmesi, hematolojik ve klinik belirtileri iyileştirmede faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cordes J, Streit M, Loeffler S, von Wilmsdorff M, Agelink M, Klimke A. Reversible neutropenia during treatment with olanzapine: three case reports. *World J Biol Psychiatr* 2004; 5:230-234.
2. Talarico L. Hematology consultation re: leukopenia and neutropenia associated with the administration of Seroquel, Memorandum NDA 20-639. Department of Health and Human S, Public Health Services, Food and Drug Administration Center for Evaluation and Research, 1997.
3. Sluys M, Guzelcan Y, Casteelen G, de Haan L. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: a case report. *Eur Psychiatr* 2004; 19:117.
4. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23:27-41.
5. Oluboka O, Haslam D, Lam T, Bown-Demarco D. Quetiapine-induced leucopenia: possible dosage-related phenomenon. *Can J Psychiatry* 2003; 48:65-66.
6. Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2007; 48:530-531.
7. Ruhé HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:311-313.
8. Stergiou V, Bozikas VP, Garyfallos G, Nikolaidis N, Lavrentiadis G, Fokas K. Olanzapine-induced leucopenia and neutropenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2005; 29:992-994.
9. Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone? A case report. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:1-2.
10. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:220-224.
11. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:756-760.
12. Pinninti NR, Houdart MP, Strouse EM. Case report of long-term lithium for treatment and prevention of clozapine-induced neutropenia in an African American male. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:219-221.