

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Beş Yaş Öncesi İki Çocukta Aripiprazol Kullanımına Bağlı Akut Distoni

BASKIDA

Mustafa KÜÇÜKKÖSE¹, Bürge KABUKÇU BAŞAY²

ÖZET

Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB) yaşamın ilk üç yılı içinde ortaya çıkan, sosyal etkileşim, sözel ve sözel olmayan iletişim sorunlarıyla ve tekrarlayıcı ve kısıtlı ilgi ve davranışlar ile kendini gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur. OSB olan hastaların öfke nöbetleri, saldırganlığı, hiperaktivitesi ve stereotipileri için farmakolojik girişimler gerekebilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) aripiprazolün OSB olan çocuk ve ergenlerin öfke nöbeti tedavisinde kullanılmasına onay vermesi ile birlikte bu ilacın OSB olan çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin bir ilgi artışı olmuştur. Aripiprazol, dopamin D2, serotonin 5-HT1A reseptörlerinin parsiyel agonisti ve 5-HT2A reseptörlerinin antagonistidir. Aripiprazolün parsiyel agonist olması nedeniyle ekstrapiramidal yan etkilere, hareket bozukluklarına ve metabolik sorunlara karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği düşünülmüş, ancak çocuk ve ergenlerde kullanım sıklığının artışı ile birlikte bu yan etkilerle ilgili olgu sunumlarında bir artış olmuştur. Bununla birlikte yazın bilgileri gözden geçirildiğinde OSB olan beş yaş altındaki çocukların aripiprazol kullanımı ve akut distoni arasındaki ilişki ile ilgili bilgilerin kısıtlı olduğu görülmüştür. Bu yazıda, düşük dozda aripiprazol tedavisi sırasında distoni gelişen ve Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalasına göre bu yan etkilerin kuvvetli olasılıkla aripiprazole bağlı olduğu belirlenen beş yaş altında OSB olan iki olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Distoni, aripiprazol, çocuk

SUMMARY

Acute Dystonia due to Aripiprazole Use in Two Children with Autism Spectrum Disorder in the First Five Years of Life

Autism spectrum disorders (ASD) are neuropsychiatric disorders characterized by impairment in social interactions, in verbal and non-verbal communication, and restricted and stereotyped patterns of interest and behavior within the first 3 years of life.

Pharmacologic interventions may be needed for the treatment of temper tantrums, aggression, hyperactivity, and stereotypes in children with ASD. The approval of aripiprazole by the United States Food and Drug Administration (USFDA) for the treatment of temper tantrums in children and adolescents with ASD has gained increased interest for the use in these patients. Aripiprazole is a partial agonist for the dopamine D2, serotonin 5-HT1A receptors, and an antagonist for 5HT2A receptors. Because aripiprazole is a partial agonist, it has been speculated that aripiprazole has a protective effect for extrapyramidal side effects, movement disorders, and metabolic problems. But the increased use in children and adolescents is associated with an increase in the number of case reports related with such problems. Nevertheless, our review of the literature uncovered limited data regarding the association between acute dystonia and aripiprazole use in ASD children under five years of age is. In this paper, we present two cases of autistic spectrum disorder children with ages under 5 years that developed acute dystonia taking aripiprazole.

Keywords: Dystonia, aripiprazole, child

Geliş Tarihi: 07.03.2015 - **Kabul Tarihi:** 23.06.2015

¹Üzm., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Aydın Devlet Hastanesi, Aydın. ²Yrd. Doç., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Pamukkale Üniv. Tıp Fak., Denizli.

Dr. Mustafa Küçükköse, e-posta: mkucukkose79@gmail.com

doi: 10.5080/u13549

GİRİŞ

Antipsikotiklerin otistik spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuk ve ergenlerde öfke nöbetleri, saldırgan davranışlar, hiperaktivite, stereotipler ve kendini yaralama davranışları üzerine etkili olduğu belirtilmiştir (Chavez ve ark. 2007, Stigler ve ark. 2003). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) risperidon ve aripiprazolün OSB olan çocuk ve ergenlerin öfke nöbeti tedavisinde kullanılmasına onay vermiştir.

Yeni bir antipsikotik olan aripiprazol, presinaptik ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonisti, D3 reseptörünün güçlü agonistidir (Burris ve ark. 2002, DeLeon ve ark. 2004). Parsiyel serotonin 5-HT1A reseptör agonisti, 5-HT2C reseptör agonisti ve 5-HT2A reseptör antagonistidir (Jordan ve ark. 2002).

Akut distonik reaksiyon, antipsikotik kullanımı ile genellikle ilk olarak ortaya çıkan ve en dramatik seyreden ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisidir. Distoniler istemsiz, sürekli veya spazmodik kas kasılmalarıdır (Annagür, Tamam 2008).

Aripiprazolün parsiyel agonist özelliğinin olması sonucunda diğer antipsikotiklere göre daha az EPS yan etkisine, hareket bozukluklarına ve metabolik bozuklara neden olduğu belirtilmektedir (Saha ve ark. 2001, Yeung ve ark. 2001).

Beş yaş öncesi OSB tanısı olan iki olgumuzda düşük doz aripiprazol tedavisi neticesinde distoni ortaya çıkmıştır. Bu olgu sunumunun önemi beş yaş öncesi OSB tanısı olan olgularda aripiprazol tedavisine bağlı akut distonik reaksiyon (ADR) gelişen sınırlı sayıda vaka bildirimini bulunmasıdır.

OLGULAR

Olgu I

Polikliniğimizde takip edilen 4 yaşındaki kız hastaya, 3,5 yaşında iken bir üniversite hastanesindeki çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından OSB tanısı konmuş ve olgu özel eğitime yönlendirilmiştir.

Tanı konulduktan 6 ay sonra olgu polikliniğimize hiperaktivite, öfke nöbetleri ve kendine zarar verme belirtileriyle başvurmuştur. Olgunun kilosu 32 kg, boyu 110 cm, vücut kitle indeksinin 26.4 kg/cm² olması üzerine aripiprazol 0.5 mg/gün tedavisine başlanmıştır. Olgunun 1. aydaki kontrolünde mevcut belirtilerinde önemli derecede bir azalma olmaması üzerine tedavisi aripiprazol 1 mg/gün olarak düzenlenmiştir. İkinci aydaki kontrolünde de belirtilerinin devam etmesi üzerine aripiprazol tedavisi 2 mg/gün'e çıkarılmıştır. Olgu, son kontrolünden 3 gün sonra sağ bacadaki kasılma, yürüyememe, sağ bacağına karnına doğru çekme ve ağlama şikayetleriyle hastanemizin acil servisine başvurmuş, yapılan fizik muayenesinde olgunun sağ bacağına kasılma saptanmıştır. Hastanın nörolojik ve diğer sistem muayeneleri yukarıdaki bulgular dışında normal olarak

değerlendirilmiştir. Olgunun sağ bacadaki kasılmasının ilaca bağlı distonik bir reaksiyon olabileceği düşünülmüş ve bu sebeple intramuskuler olarak biperiden 2 mg tedavisi uygulanmıştır. Hastanın şikayetlerinde 30 dakika içinde tama yakın düzelme görülmüştür.

Aripiprazol tedavisi kesilip, difenhidramin 37,5 mg/gün tedavisi verilmiştir. Hasta 3 gün sonra kontrole çağrılmıştır. Kontrolde hastanın sağ bacağına kasılmanın olmadığı ve rahat yürüyebildiği saptanmıştır. *Herhangi bir şikayetinin olmaması üzerine difenhidramin tedavisi sonlandırılmıştır. Aile başka bir tedaviyi kabul etmemiştir. Hasta halen 3 ayda bir polikliniğimizde takip edilmektedir.*

Olgu II

3,5 yaşındaki erkek hastaya bir devlet hastanesindeki çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından OSB tanısı konmuş, olgu özel eğitime yönlendirilmiş ve ayrıca hiperaktivite, yoğun öfke nöbetleri ve stereotipik davranışları nedeniyle aripiprazol 0,5 mg/gün başlanmıştır. Ancak belirtilerde azalma olmaması üzerine yakınları tarafından polikliniğimize getirilmiştir. Olgunun aripiprazol tedavisi 1 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Olgunun 1. aydaki kontrolünde belirtilerin devam etmesi üzerine aripiprazol 2 mg/gün dozuna çıkarılmıştır. İkinci aydaki kontrolünde belirtilerinde kısmi azalma olması üzerine aripiprazol 3 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Son kontrolünden 2 gün sonra olgunun boynunda ve çenesinde sağa doğru kasılma ve ağzını kapatamama şikayetleriyle hastanemiz acil servisine başvurmuş ve olgunun yapılan muayenesinde tortikollis ve oromandibular distoni saptanmıştır. Bu tablonun ilaca bağlı distonik reaksiyon olabileceği düşünülmüş ve olguya intramuskuler biperiden 2 mg uygulanmıştır. Hastanın şikayetlerinde 60 dakika içinde tama yakın düzelme görülmüştür.

Aripiprazol tedavisi kesilmiş ve difenhidramin 37,5 mg/gün tedavisi verilmiştir. Hasta bir hafta sonra kontrole gelmiş ve hastada distoni saptanmamış ve difenhidramin tedavisi sonlandırılmıştır. Aile başka bir tedaviyi kabul etmemiştir ve olgu takibini sürdürmediğinden izlemiden çıkarılmıştır.

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı distoni gelişiminde erken yaş, erkek cinsiyet, daha önce akut distoni öyküsü bulunması, ruhsal bozukluğun ilk epizodu olması, antipsikotik ilaçla ilk karşılaşma, antipsikotik ilacın etki gücünün (potensinin) yüksek olması ve yüksek doz başlanması risk etkenleri olarak kabul edilmektedir (Keepers, Casey 1991).

Aripiprazolün parsiyel agonist olmasından EPS yan etkilerine karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği düşünülmüş, ancak çocuk ve ergenlerde kullanım sıklığının artışı ile birlikte bu yan etkilerle ilgili olgu sunumları rapor edilmiştir (Singh ve

ark. 2007, Goga ve ark. 2012, Gökçen ve ark. 2014, Varkula, Dale 2008).

Yazında bildirilen aripiprazole bağlı gelişen akut distonik reaksiyonlar daha çok 10-20 yaş arasında ve ilaç kullanım dozunun 5-15 mg/gün aralığında olduğu olgularda görülmüştür (Singh ve ark. 2007, Goga ve ark. 2012, Gökçen ve ark. 2014, Varkula, Dale 2008).

Üç yaşında olan iki vakada kaza sonucu aripiprazol alımı söz konusu olup, bir vaka aripiprazol 15 mg, diğer vaka ise aripiprazol 30 mg almış ve her iki olguda da şiddetli EPS geliştiği bildirilmiştir (Schonberger ve ark. 2004, Thabet ve ark. 2013).

Bizim vakalarımızda beş yaş öncesi yaş grubunda aripiprazol kullanım dozu 2-3 mg/gün olarak saptanmıştır. Obezitesi olan birinci olgumuzda metabolik yan etkiler düşünülerek aripiprazol tedavisi tercih edilmiştir. İkinci olgumuzda ise ilk başvurdıkları çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından aripiprazol başlanmış ve bize başvuruda buldukları dönemde aripiprazol tedavisine devam etmeleri nedeniyle tedavinin sadece günlük kullanım dozu değiştirilerek devam edilmiştir.

İlaç yan etkileri Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası (Adverse drug reaction (ADR) probability scale) ile

değerlendirilmiştir. Bu skalaya göre 9 ve üzeri puan kesin (definite), 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel (probable), 1-4 puan arası olası (possible), 0 puan şüpheli (doubtful) olarak değerlendirilmektedir (Naranjo ve ark. 1981). Olgularımız bu skalaya göre değerlendirildiğinde; aripiprazole bağlı distoni oluştuğuna dair yazında daha önceden yayınlar olması (1 puan), distoninin şüpheli ilacın verilmesinden sonra ortaya çıkması (2 puan), yan etkinin özgül bir antagonist verilmesinden sonra düzelmesi (1 puan), ilaç dışında distoniye neden olabilecek başka bir nedenin saptanmaması (2 puan), yan etkinin objektif bir kanıtla doğrulanması (1 puan) ile toplam 7 puan almaktadır. Bu veri yan etkilerin kuvvetli olasılıkla aripiprazole bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Aripiprazolün 5-18 yaş arasında etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları mevcut iken, beş yaş öncesi çocuklarda kullanımı ile ilgili yazında yer alan veriler yetersizdir. Bu nedenle bu yaş grubuyla ilgili olgu sunumlarına, açık uçlu ve çift kör çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca bu yaş grubunda düşük dozda aripiprazol kullanımı ile EPS yan etkilerinin çıkabileceği göz önünde bulundurulmalı ve klinik belirtilerin şiddetinin yanında anormal istemsiz hareketler düzenli olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Annagür BB, Tamam L (2008) Antipsikotik Kullanımına Bağlı Bilateral Temporomandibuler Eklem Dislokasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 47:351-53.
- Burris KD, Molski TF, Xu C ve ark. (2002) Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D2 dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 302:381-89.
- Chavez B, Chavez-Brown MA, Sopko Jr ve ark. (2007) Atypical antipsychotics in children with pervasive developmental disorders. *Paediatr Drugs* 9:249-66.
- DeLeon A, Patel NC, Crismon ML (2004) Aripiprazole: A Comprehensive Review Of Its Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability. *Clin Ther* 26:649-666.
- Goga JK, Seidel L, Walters JK ve ark. (2012) Acute Laryngeal Dystonia Associated With Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 32:837-39.
- Gökçen C, Karayağmurlu A, Alpak GA (2014) Case of Aripiprazole-Related Acute Dystonia in an Adolescent Patient. *Düşünen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 27:160-63.
- Jordan S, Koprivica V, Chen R ve ark. (2002) The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1a receptor. *Eur J Pharmacol* 441:137-40.
- Keepers GA, Casey DE (1991) Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 148:85-9.

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239-45.
- Saha AR, Carson WH, Ali MW ve ark. (2001) Efficacy and safety of aripiprazole and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2 (Suppl.1):305.
- Schonberger RB, Douglas L, Baum CR (2004) Severe extrapyramidal symptoms in a 3-year-old boy after accidental ingestion of the new antipsychotic drug aripiprazole (letter). *Pediatrics* 114:1743.
- Singh MK, Delbello MP, Adler CM (2007) Acute dystonia associated with aripiprazole in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:306-307.
- Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ (2003) Advances in the pharmacotherapy of pervasive developmental disorder (PDD). *Child Adolesc Psychopharmacol News* 8:6-11.
- Thabet FI, Sweis, RT, Joseph SA (2013) Aripiprazole-induced Seizure in a 3-Year-Old Child: A Case Report and Literature Review. *Clin Neuropharmacol* 36: 29-30.
- Varkula M, Dale R (2008) Acute dystonic reaction after initiating aripiprazole monotherapy in a 20-year-old man. *J Clin Psychopharmacol* 28:245-47.
- Yeung PB, Carson WH, Saha AR ve ark. (2001) Efficacy of aripiprazole, a novel antipsychotic, in schizophrenia and schizoaffective disorder: results of a placebo-controlled trial with risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(Suppl.3):241.