



## **Un caso di ipertrigliceridemia indotta da risperidone**

Daniela Maria Oliani<sup>1</sup>, Ester Messina<sup>1</sup>, Valentina Ciappolino<sup>1</sup>, Luca Tarantola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Salute Mentale, Università degli Studi di Pavia, e*

<sup>2</sup>*Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia, Pavia, Italia*

---

### ***Un caso di ipertrigliceridemia indotta da risperidone***

Un paziente con schizofrenia sviluppa rapidamente ipertrigliceridemia in seguito al trattamento con risperidone. A causa della mancata regressione dei sintomi, si sospende il risperidone e si imposta una terapia con aripiprazolo: ciò comporta la risoluzione della sintomatologia psicotica, nonché una normalizzazione del profilo lipidico, entrambi attualmente mantenuti. In base al nostro studio, e a quello di altri due casi noti in letteratura, si è giunti alla conclusione che l'ipertrigliceridemia indotta da risperidone può essere corretta con successo con il passaggio ad aripiprazolo.

### ***A case of hypertriglyceridemia risperidone-induced***

A patient with schizophrenia rapidly develops hypertriglyceridemia after treatment with risperidone. Because of the absence of symptoms, we decide to suspend risperidone and to start a treatment with aripiprazole. This involves the resolution of psychotic symptoms, as well as a normalization of the lipid profile, both currently maintained. According to our study, and that of two other cases reported in the literature, it was concluded that the hypertriglyceridemia induced by risperidone can be corrected successfully with switching to aripiprazole.

---

## **Introduzione**

L'utilizzo di antipsicotici atipici è stato associato ad alterazioni metaboliche, tra cui diabete mellito di tipo II, iperlipidemia, ed aumento di peso [1]. Il risperidone è solitamente considerato, tra gli antipsicotici di seconda generazione, quello che meno frequentemente si associa ad alterazioni del profilo lipidico, a differenza di quanto invece riscontrato per clozapina e olanzapina [2]. Ad oggi, solo due casi clinici hanno descritto l'insorgenza di ipertrigliceridemia risperidone-indotta in pazienti obesi affetti da schizofrenia cronica [3-4]. Poiché gli effetti sul metabolismo lipidico dell'aripiprazolo sono solo marginali, il passaggio a questo farmaco è stato recentemente proposto come strategia utile in pazienti psicotici ad alto rischio metabolico [5]. Benché uno studio abbia dimostrato che l'aripiprazolo può ridurre l'aumento di peso in pazienti psicotici [6], non è ancora chiaro se questo approccio possa essere clinicamente utilizzato nell'ipertrigliceridemia risperidone-indotta.

Di seguito, riportiamo il caso clinico di un paziente con psicosi ad esordio tardivo che ha manifestato ipertrigliceridemia indotta da risperidone, prontamente regredita in seguito allo switching con aripiprazolo.

## Caso clinico

Un uomo di 40 anni è stato ricoverato per la prima volta nel nostro reparto psichiatrico in seguito alla comparsa di deliri di persecuzione e allucinazioni uditive, persistenti da circa quattro mesi. Una attenta valutazione neurologica, lo screening tossicologico, e la tomografia computerizzata cerebrale sono stati eseguiti al fine di escludere un'eventuale patologia cerebrale organica. L'anamnesi familiare e del soggetto era negativa per malattie psichiatriche, e il paziente non aveva mai assunto in precedenza farmaci antipsicotici.

Prima della somministrazione di risperidone, il paziente è stato sottoposto ad una serie di accertamenti ematochimici, volti a valutare tra le altre cose il profilo lipidico: il colesterolo totale era 169 mg/dL (vn  $\leq$  200 mg/dL), le lipoproteine ad alta densità (HDL) erano 26 mg/dL (vn nel maschio  $\geq$  40 mg/dL) e i trigliceridi 148 mg/dL (vn  $\leq$  170 mg/dL). Il peso corporeo era di 78 kg, con un indice di massa corporea (BMI) di 23.81 kg/m<sup>2</sup>.

Al momento del ricovero, i punteggi ottenuti tramite la valutazione dei segni clinici del paziente con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), sono stati i seguenti: sintomi positivi, 24; sintomi negativi, 26; sintomi psicopatologici generali, 46.

A causa del quadro clinico manifestato dal paziente, si è subito intrapresa la terapia con risperidone (titolato a 6 mg/die).

Dopo quindici giorni dal ricovero, i sintomi psicotici positivi persistevano ancora. Sono stati quindi misurati i livelli ematici di risperidone, al fine di escludere una potenziale mancanza di compliance. Le concentrazioni di risperidone erano 1 ng/ml, mentre il livello di 9-idrossi-risperidone era 26.5 ng/ml (range terapeutico per il risperidone più 9-idrossi-risperidone: 20-60 ng/mL). Il rapporto di concentrazione/dose di risperidone totale (C/D ratio) è stato 26.5, mentre il rapporto risperidone/9-idrossi-risperidone era di 0.04. Agli esami del sangue di routine eseguiti in concomitanza con la misurazione di risperidone, è stato evidenziato un drammatico aumento dei livelli di trigliceridi (fino a 449 mg/dL) accompagnato da un lieve aumento del colesterolo totale (fino a 206 mg/dL). Il colesterolo HDL è rimasto invariato, mentre gli altri parametri metabolici risultavano essere nel range di normalità. Il peso corporeo non ha subito variazioni sensibili. Successivamente la dose di risperidone è stata aumentata a 8 mg/die per 5 giorni, e questo, se da una parte non ha determinato la remissione dei sintomi psicotici, dall'altra ha comportato un ulteriore aumento dei trigliceridi (502 mg/dL). Al 21 giorno di terapia, i livelli ematici di risperidone e di 9-idrossi-risperidone erano rispettivamente 4 ng/ml e 94 ng/ml. Il rapporto C/D era 10.5, mentre il rapporto risperidone/9-idrossi-risperidone era rimasto invariato (0.04). Data la mancanza di efficacia sui sintomi clinici, il risperidone è stato interrotto e il paziente ha intrapreso una terapia con aripiprazolo (titolato a 25 mg/die).

Dopo una settimana, i sintomi psicotici regredivano sensibilmente (punteggio totale PANSS, 42; sintomi positivi, 10; sintomi negativi, 12; sintomi psicopatologici generali, 20). Inoltre, il profilo lipidico del paziente appariva nettamente migliorato (colesterolo totale 200 mg/dL, trigliceridi 191 mg/dL, colesterolo HDL 29 mg/dL). A due mesi dalla dimissione, il paziente aveva avuto una remissione sintomatica persistente: in particolare, non vi era stato un aumento di peso, e il profilo lipidico sierico era stabile.

## Discussione

Il nostro paziente ha manifestato un'ipertrigliceridemia acuta risperidone-indotta risoltasi in seguito allo switch ad aripiprazolo. A differenza di clozapina e olanzapina, il risperidone ha in genere una minore propensione a fare aumentare i livelli di trigliceridi e colesterolo totale [2]. È stato riportato che gli antipsicotici atipici potrebbero esercitare sui livelli lipidici sierici un effetto rapido e diretto, indipendente dall' aumento di peso corporeo. Purtroppo, i meccanismi che comportano alterazioni lipidiche in pazienti in terapia con antipsicotici atipici restano ancora poco chiari. È stato ipotizzato che il recettore a cui si legano gli antipsicotici di seconda generazione potrebbe essere in parte responsabile dei loro effetti metabolici avversi, e che, il trasporto di specifiche varianti genetiche potrebbe conferire una maggiore o minore sensibilità degli antipsicotici in relazione allo sviluppo delle dislipidemie [7]. A tal proposito, allo stato stazionario le concentrazioni plasmatiche di risperidone sono altamente dipendenti dall' attività enzimatica del citocromo CYP2D6, che converte tramite idrossilazione alifatica il risperidone in 9-idrossi-risperidone. Due rapporti plasmatici sono clinicamente utili per indagare il metabolismo del risperidone, cioè il rapporto tra concentrazione/dose (C/D) e il rapporto tra le concentrazioni di risperidone e 9-idrossi-risperidone. Dosi tipiche di risperidone (6 mg/die) forniscono un C/D pari a circa 7 [8]. Il valore osservato nel nostro paziente ha suggerito che egli era un metabolizzatore rapido di risperidone (circa due volte più veloce rispetto alla media). Anche il rapporto tra le concentrazioni di risperidone e 9-idrossi-risperidone rappresenta un indice dell' attività del CYP2D6. Un rapporto superiore a 1 identifica i metabolizzatori lenti (valore normale di circa 0.2) [8]. Il valore riscontrato nel nostro caso (0.04) ha confermato che si trattava di un metabolizzatore ultrarapido. Di solito, solo i metabolizzatori lenti del CYP2D6 sono considerati ad aumentato rischio (più di tre volte) di sviluppare importanti reazioni avverse al risperidone [9]. Quanto emerso dal nostro caso clinico mette in luce per la prima volta la possibilità che effetti avversi metabolici possano verificarsi anche in metabolizzatori ultrarapidi. Si pensa inoltre che anche il 9-idrossi-risperidone, che sembra avere le stesse proprietà farmacologiche del risperidone, possa avere un ruolo nelle alterazioni metaboliche avverse risperidone-associate.

---

## Bibliografia

1. Meyer JM, Davis VG, Goff DC et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-286.
2. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
3. Weinbrenner A, Peus V, Inta D et al. Risperidone-associated increase in triglyceride levels. *Am J Psychiatry* 2009;166:113-114.
4. Kohen I, Manu P. Rapidly worsening hypertriglyceridemia during treatment with risperidone. *Am J Ther* 2010;17:216-218.
5. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-956.
6. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-1125.
7. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-126.
8. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The Dosing of Atypical Antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46:262-273.
9. De Leon J, Susce MT, Pan RM et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005;66:15-27.