

**Praca kazuistyczna**

*Case report*

WIKTOR DRÓZDŹ<sup>1</sup>, ALINA BORKOWSKA<sup>1</sup>, MONIKA WIŁKOŚĆ<sup>1</sup>,  
MARTA TOMASZEWSKA<sup>1</sup>, WALDEMAR HALOTA<sup>3</sup>, MAŁGORZATA PAWŁOWSKA<sup>2</sup>,  
DOROTA DYBOWSKA<sup>2</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>3</sup>

**Przewlekłe zaburzenia psychotyczne i otępienie u chorego z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w następstwie leczenia pegylowanym interferonem- $\alpha$  i rybawiryną. Opis przypadku**

*Chronic psychotic disturbances and dementia in a patient with chronic hepatitis C following the treatment with pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin. A case report*

<sup>1</sup>Zakład Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

Przedstawiono przypadek 46-letniego chorego z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonego pegylowanym interferonem- $\alpha$  i rybawiryną, u którego po 7 miesiącach terapii wystąpiły uporczywe zaburzenia psychotyczne i zaburzenia funkcji poznawczych, a w ślad za tym znaczne pogorszenie funkcjonowania psychospołecznego. Zaburzenia te okazały się odporne na leczenie neuroleptykami klasycznymi oraz częściowo odporne na skojarzone leczenie klozapiną i kwetiapiną. W wyniku takiego leczenia uzyskano znamiennej redukcję napięcia psychicznego, nasilenia omamów słuchowych i ustąpienie myśli samobójczych, a także poprawę jakości snu. Natomiast poważne zaburzenia funkcji poznawczych na poziomie lekkiego otępienia i spowolnienie psychomotoryczne utrzymują się przez wiele miesięcy. Dobre funkcjonowanie psychospołeczne pacjenta przed wystąpieniem choroby psychicznej, brak uzależnień w wywiadzie oraz nieobciążony wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych przemawiają za istnieniem związku między leczeniem interferonem- $\alpha$  i rybawiryną a wystąpieniem zaburzeń psychotycznych i otępiennych. Wskazuje to na możliwość nieodwracalnego uszkodzenia mózgu wskutek terapii interferonem- $\alpha$  i rybawiryną u osób predysponowanych.

**SUMMARY**

We report on a 46-old patient with chronic hepatitis C in whom seven-month treatment with interferon-alpha plus ribavirin induced persistent psychotic disturbances and significant cognitive impairment that caused marked psychosocial deterioration. The disturbances appeared resistant to therapy with typical neuroleptics and subsequent treatment with clozapine plus quetiapine partially alleviated the symptoms. The latter drugs yielded distinct reduction of tension, auditory hallucinations, improvement of sleep quality and disappearance of suicidal impulses. However, serious impairment of cognitive functions on the level of mild dementia together with psychomotor slowness continued for more than a year. Good psychosocial premorbid functioning, negative personal and family psychiatric history, no substance abuse in the past suggest a relationship between therapy with interferon-alpha plus ribavirin and onset of psychosis and dementia. This may indicate irreversible brain damage in the aftermath of treatment with interferon-alpha plus ribavirin in susceptible individuals.

---

**Słowa kluczowe:** interferon- $\alpha$ , otępienie, wirusowe zapalenie wątroby typu C, zaburzenia psychotyczne

**Key words:** dementia, hepatitis C, interferon-alpha, psychotic disturbances

---

## WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby (wzw) typu C jest obecnie istotnym problemem medycznym w Polsce. Szacunkowe dane wskazują, iż może ono dotyczyć nawet 700 tys. osób (14). Czynnikiem patogennym jest wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Zakażenie HCV może prowadzić do marskości wątroby u 20% pacjentów (11, 30). Postępowaniem z wyboru u chorych z wzw typu C jest obecnie skojarzone leczenie interferonem- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i rybawiryną. Terapia taka trwa 6 lub 12 miesięcy i u 40-88% pacjentów powoduje trwałą eliminację wirusa HCV (11).

Wśród neuropsychiatrycznych objawów ubocznych skojarzonego leczenia IFN- $\alpha$  opisywane są przede wszystkim zaburzenia depresyjne (niekiedy o znacznym nasileniu) i lękowe, zmęczenie (astenia), a także zaburzenia funkcji poznawczych (30). Natomiast zaburzenia psychotyczne jako powikłania leczenia interferonem obserwowane są sporadycznie, na ogół u osób, u których takie zaburzenia występowały w przeszłości, z reguły występują w pierwszych miesiącach terapii (2, 8, 10, 12, 19, 26, 35). Po przerwaniu stosowania interferonu- $\alpha$  i/lub po zastosowaniu leczenia neuroleptycznego zaburzenia psychotyczne z reguły ustępują (7, 9, 10, 16).

Rybawiryna jest analogiem nukleozydowym o własnościach immunomodulacyjnych, który wykazuje aktywność wobec wielu wirusów. Nie obserwowano neuropsychiatrycznych skutków ubocznych, związanych ze stosowaniem tej substancji (5).

W niniejszym doniesieniu kazuistycznym przedstawiamy wystąpienie przewlekłych zaburzeń psychotycznych o znacznym nasileniu oraz zmian

otępiennych u chorego z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w następstwie terapii pegylovanym interferonem- $\alpha$  i rybawiryną.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent J-D, urodzony w 1960 r., dotychczas nieleczony psychiatrycznie. Rozwój w dzieciństwie prawidłowy, bez obciążeń okołoporodowych, nie przeżył urazów głowy. Powtarzał klasę III z powodu zachorowania na żółtaczkę, prawdopodobnie pokarmową. Nie sprawiał problemów wychowawczych, uczył się przeciętnie. Ukończył szkołę zawodową, odbył zasadniczą służbę wojskową. Przez 25 lat pracował jako elektromonter w tym samym zakładzie, do września 2002 r. nie miał problemów z wykonywaniem obowiązków zawodowych.

Ożenił się w wieku 25 lat. Zdaniem żony pacjent był zawsze energiczny, pracowity, nie nadużywał alkoholu. Po powrocie z pracy zawsze szukał sobie zajęcia. Nie był zbyt drażliwy, czy impulsywny.

W 1981 r. przeżył zabieg usunięcia wyrostka robaczkowego, po operacji wystąpiło powikłanie w postaci zapalenia otrzewnej. W 1998 r. u pacjenta wystąpiły obrzęki kończyn dolnych i złe samopoczucie fizyczne. Wykryto antygenem HCV, co było przyczyną rozpoczęcia leczenia w Poradni Hepatologicznej. W sierpniu 2003 r. został zakwalifikowany do leczenia pegylovanym interferonem i rybawiryną. Wykonano rutynową konsultację psychiatryczną oraz wstępną ocenę neuropsychologiczną. Nie stwierdzono wtedy zaburzeń psychicznych, natomiast wyniki testów neuropsychologicznych badających pamięć operacyjną były nieco obniżone (tabela 1).

**Tabela 1.** Wyniki badań neuropsychologicznych pacjenta

Test/data	24.04.2003	12.01.2005	30.05.2005	24.08.06
wynik MMSE: surowy (skorygowany*)	-	23 (19)	26 (22)	25 (21)
TMT A (30,7±8,8)#	55	67	261	76
TMT B (64,4±18,3)#	160	194	338	147
Stroop A (19,8±2,7)§	24	42	128	69
Stroop B (38,9±7,1)§	70	142	161	86
WCST błędy perseweracyjne	-	35%	31%	23%
WCST błędy nieperseweracyjne	-	11%	21%	12%
WCST: odpowiedzi zgodne z koncepcją	-	42%	18%	53%
WCST ułożone kategorie	-	0	0	0

objaśnienie skrótów: TMT (Trail Making Test) – Test Łączenia Punktów; WCST (Wisconsin Card Sorting Test) – Test Sortowania Kart Wisconsin

TMT i Test Stroopa: czas wykonania w sekundach

\* wynik skorygowany w odniesieniu do wieku i wykształcenia (Mungas i wsp. 1996)

# w nawiasach średnia i odchylenie standardowe u osób zdrowych w przedziale wiekowym 40-49 lat (Spren i Strauss 1998)

§ w nawiasach średnia i odchylenie standardowe u osób zdrowych w przedziale wiekowym 40-49 lat (Uttl i Graf 1997)

W trakcie terapii interferonem- $\alpha$  i rybawiryną wystąpiło napięcie i drażliwość. W kwietniu 2004 r. wystąpiły zaburzenia psychotyczne. W dniu 27 kwietnia zamknął dom i domowników, nie pozwalał nikomu wyjść, ugotował dużą ilość jajek i nakazywał ich spożywanie – działał pod wpływem „głosu”, który dyktował mu jak powinien postępować. Miał poczucie posłannictwa religijnego, zarządził domownikom modlitwy, nakazywał natychmiastowe przestawianie mebli w określone miejsca, przykrywał kocami odbiornik TV. Nie spał, był przez cały czas pobudzony i agresywny wobec domowników. Działał, jak mówił, pod wpływem siły wyższej. Syn pacjenta wymknął się z domu i zatelefonował po pogotowie ratunkowe.

Pacjent został hospitalizowany w trybie pilnym w oddziale psychiatrycznym szpitala w Świeciu w dniach 27.04 – 11.05.2004 r. z rozpoznaniem: „zaburzenia paranoidalne”. W trakcie pobytu w szpitalu ustąpiły objawy psychotyczne, został wypisany w wyrównanym stanie psychicznym. Leczenie: chlorpromazyna (600 mg/dz), ponadto lewomepromazyna, klonazepam.

W dalszym leczeniu szpitalnym stosowano haloperidol (lek został odstawiony, gdyż w dawce 2 mg/dobę powodował nasilone objawy pozapiramidowe). Następnie prowadzono leczenie zyklopiksolem (dawka 25 mg/dobę), flupentiksolem (2 mg). Oba te leki w minimalnych dawkach odstawiono z powodu objawów pozapiramidowych. Sulpiryd w dawce 600 mg dziennie nie powodował poprawy objawowej, natomiast wywołał objawy pozapiramidowe. Wdrożono leczenie perazyną w dawce do 200 mg/dz, jednak po kilku miesiącach jej stosowania utrzymywały się nasilone objawy pozapiramidowe, głównie sztywność mięśniowa uniemożliwiająca pacjentowi poruszanie się. Stan psychiczny i funkcjonowanie chorego bardzo złe. Stał się beczynny, dereistyczny, występowały: akatyżja, napięcie, zaburzenia snu, utrata zainteresowań otoczeniem, oraz lęk przed pozostaniem samemu w domu. Wystąpiły myśli samobójcze, wymagał stałej opieki i niekiedy nadzoru.

W lutym 2005 r., przeprowadzono konsultację w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej. Pacjent był wycofany, małomówny, blade afektywnie, komunikujący się pojedynczymi słowami lub gestami, znacznie spowolnił psychoruchowo, występowała mowa dyzartryczna, ślinotok. Omamy słuchowe były nieco słabsze niż w przeszłości, ale nadal nakazywały mu pewne działania. Ponadto nasiloną ogólną sztywność mięśniową powodowała trudności z poruszaniem się chorego (w nocy żona musiała pomagać w zmianie jego pozycji ciała). Często też pojawiały się skurcze mięśniowe, ruchy mimowolne, „zespół

niespokojnych nóg”. W efekcie sen był niespokojny, przerywany, pacjent podsypiał w ciągu dnia.

Wyniki badań dodatkowych: zapis EEG w normie, tomografia komputerowa głowy – bez istotnych odchyleń. Poziom ceruloplazminy w normie. W badaniach neuropsychologicznych stwierdzono głęboko nasilone zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (tabela 1).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz uzyskanych danych z wywiadu obiektywnego i badań dodatkowych postawiono rozpoznanie przewlekłych egzogennych zaburzeń psychotycznych i otepiennych (F06).

Stopniowo wycofano perazynę i wdrożono leczenie klonazepiną począwszy od dawki 12,5 mg dziennie, którą w ciągu dwóch miesięcy zwiększono do 100 mg i tak kontynuowano terapię. Dodatkowo stosowano klonazepam w dawce 0,5-1 mg na noc. Po trzech miesiącach stosowania klonazepiny uzyskano znamiennej redukcję nasilenia objawów pozapiramidowych i napięcia psychicznego, ustąpienie omamów słuchowych i myśli samobójczych, poprawę jakości snu. Utrzymywały się spowolnienie psychoruchowe, blade afektywna, zaburzenie treści myślenia, spontaniczność, abulia. Poziom transaminaz początkowo podwyższył się w trakcie terapii klonazepiną z 80 j. do ponad 300 j., jednak po kilku miesiącach spadł do wartości wyjściowych. Po kilku miesiącach od dołączenia amisulpridu w dawce 300 mg dziennie pacjent stopniowo stał się nieco bardziej aktywny, chętniej uczestniczył w życiu rodziny. Jednak po trzech miesiącach zażądał odstawienia amisulpridu, dlatego wprowadzono stopniowo kwetiapinę do dawki 300 mg/dz. Skojarzone leczenie klonazepiną w dawce 100 mg i kwetiapiną jest stosowane do chwili obecnej. Badanie MR głowy wykazało występowanie asymetrii komór bocznych, natomiast w zapisie EEG stwierdzono dyskretne zmiany napadowe w postaci uogólnionych dysrytmicznych fal alfa. Funkcjonowanie pacjenta uległo nieznacznej poprawie, częściowo współpracuje z domownikami, ale nie opuszcza domu i wymaga stałej opieki. Nadal jest dereistyczny, dość spokojny, tylko czasami napina się. Wypowiedzi są bardziej obszerne niż przed rokiem, wciąż tangencjalne, pojawiają się w nich wątki magiczne. Występuje blade afektywna, niski krytycyzm. Utrzymują się omamy słuchowe o charakterze imperatywnym, jednak są one wyraźnie słabsze niż w przeszłości.

## BADANIA NEUROPSYCHOLOGICZNE

Wyniki badań neuropsychologicznych przed rozpoczęciem leczenia interferonem- $\alpha$  i rybawiryną oraz po jego odstawieniu przedstawia tabela 1.

Badanie wykonane przed włączeniem terapii interferonem i rybawiryną, wykonane za pomocą Testu Łączenia Punktów (TMT) do oceny szybkości psychomotorycznej, B- do oceny szybkości psychomotorycznej (A) oraz wzrokowo-motorycznej pamięci operacyjnej (B) i Testu Stroopa, służącego do oceny werbalnej pamięci operacyjnej wykazało spowolnienie psychomotoryczne oraz zaburzenia w zakresie szybkości psychomotorycznej, wzrokowej i werbalnej pamięci operacyjnej.

W badaniu kontrolnym (pacjent przyjmował perazynę 150 mg/dz) wykorzystano także inne testy do oceny funkcji związanych z czynnością kory przedczołowej mózgu: WCST i N-back, a także test Fluencji Słownej (FAS) wersję literową. Do ogólnej oceny stanu funkcji poznawczych wykorzystano skalę MMSE, która stanowi narzędzie przesiewowe w badaniach osób w wieku podeszłym, dlatego dokonano korekty wyniku w odniesieniu do wieku i wykształcenia – rezultat uzyskany przez pacjenta wskazuje na zaburzenia otępienne lekkiego stopnia (25). Wyniki tych testów były nieprawidłowe, zaś wykonanie Testu TMT i Testu Stroopa było istotnie gorsze niż w badaniu wyjściowym.

Badanie z 30.05.2005 r. wykazało pogorszenie wszystkich badanych funkcji poznawczych. Pacjent przyjmował wtedy klopazynę w dawce 100 mg/dz oraz klonazepam 0,5 mg/dz.

Wyniki badania neuropsychologicznego z dnia 24.08.2006 r. uległy wprawdzie niewielkiej poprawie, w porównaniu z poprzednim badaniem, ale nadal utrzymują się w granicach otępienia lekkiego stopnia.

## OMÓWIENIE

W opisanym przypadku stwierdzono wystąpienie związanych z leczeniem interferonem- $\alpha$  i rybawiryną nasilonych przewlekłych zaburzeń psychiatrycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych na poziomie otępienia u chorego bez takich zaburzeń w przeszłości oraz z nieobciążonym wywiadem rodzinnym. Zaburzenia psychiatryczne oraz zaburzenia funkcji poznawczych (głównie w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, związanych z nieprawidłową czynnością kory przedczołowej mózgu) doprowadziły do głębokiego upośledzenia funkcjonowania psychospołecznego pacjenta. Według naszej wiedzy jest to pierwszy opis poważnych zaburzeń psychicznych, o charakterze psychiatrycznym i otępiennym, które powstały pod wpływem leczenia interferonem- $\alpha$  i rybawiryną oraz nie ustąpiły po jego odstawieniu i wielomiesięcznym leczeniu psychofarmakologicznym.

Uważa się, że psychozy związane z terapią IFN u chorych z wzw typu C dotyczą pojedynczych przypadków i mają charakter przemijający (8).

Analiza poważnych objawów ubocznych, które wystąpiły w grupie 11 241 chorych z wzw typu C leczonych interferonem wykazała, że zaburzenia psychiatryczne wystąpiły po raz pierwszy w życiu u 10 pacjentów. U wszystkich tych chorych zaburzenia te ustąpiły po wycofaniu interferonu, albo samoistnie albo pod wpływem leczenia neuroleptycznego (10). W innym badaniu stwierdzono wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych u 4 spośród 943 pacjentów z wzw typu C leczonych interferonem. U żadnego z tych pacjentów zaburzenia psychiatryczne nie występowały w przeszłości. Ich pojawienie nastąpiło stosunkowo późno w trakcie terapii IFN, a leczenie neuroleptyczne spowodowało ich ustąpienie w ciągu ok. 6 miesięcy (16).

Mechanizm indukcji zaburzeń psychiatrycznych i otępiennych przez interferon- $\alpha$  nie jest jasny (8, 19, 35). Wykazano związek między stosowaniem interferonu- $\alpha$ , a osłabieniem metabolizmu glukozy w korze przedczołowej (17). Wskazuje to, że leczenie interferonem może doprowadzać do hipofrontalności, co wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń depresyjnych oraz psychiatrycznych. W trakcie terapii interferonem- $\alpha$  obserwowano występowanie cech dysfunkcji płata czołowego i połączeń korowo-podkorowych, którego następstwem było spowolnienie psychomotoryczne, pogorszenie funkcji wykonawczych i zaburzenia pamięci (23, 27).

Dane z badań patofizjologicznych wskazują, że interferon- $\alpha$  w warunkach fizjologicznych praktycznie nie przenika bariery krew-mózg i bariery płyn mózgowy-mózg, jednak może przedostawać się do mózgu, kiedy bariery te są uszkodzone wskutek procesu zapalnego (8). Możliwe jest także przenikanie interferonu- $\alpha$  do mózgu w obszarach pozbawionych barier, np. w okolicy okołowodociągowej (36). Ponadto interferon- $\alpha$  stymuluje obwodową produkcję cytokin prozapalnych: interleukiny-1, interleukiny-2, interleukiny-6 i czynnika martwicy guzów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), które z kolei mogą przenikać do mózgu i indukować tam produkcję prostaglandyn i innych cytokin, co z kolei wiąże się z możliwością wystąpienia zaburzeń czynności neuronów. Cytokiny mogą także modulować aktywność nerwów obwodowych, np. nerwu błędnego, i w ten sposób wpływać na czynność mózgu (8, 35).

Ponadto IFN- $\alpha$  bezpośrednio i za pośrednictwem innych cytokin w istotny sposób moduluje czynność kilku istotnych układów neuroprzekaznikowych. Początkowo podawanie interferonu- $\alpha$  powoduje po-

budzenie układu dopaminergicznego (DA), jednak wskutek dłuższego stosowania dochodzi do zahamowania aktywności neuronów dopaminergicznych. Takie zahamowanie powoduje down-regulację receptorów DA i wzrost ich wrażliwości, co może powodować zaburzenia aktywności układu dopaminergicznego mózgu (31). Już ponad 50 lat temu stwierdzono, że u chorych z niewydolnością wątroby często występują objawy parkinsonizmu w postaci spowolnienia psychomotorycznego i uogólnionej sztywności mięśniowej (1). Jednym ze sposobów leczenia chorych z zaostrzeniami niewydolności wątroby jest podawanie leków prodopaminergicznych, takich jak L-DOPA czy bromokryptyna (21).

Jak wskazują liczne dane, nadczynność dopaminergiczna w strukturach podkorowych (m.in. w układzie limbicznym) jest przyczyną wystąpienia objawów psychotycznych, natomiast osłabienie aktywności dopaminy, lub jej nadmierna aktywność w korze przedczołowej mózgu, doprowadza do zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Są one główną przyczyną zaburzeń funkcjonowania psychospołecznego chorych (6). Nieprawidłowa aktywność układu dopaminergicznego mózgu mogła więc odgrywać istotną rolę w powstawaniu i przebiegu zaburzeń psychotycznych i objawów dysfunkcji poznawczych u badanego.

Dotychczasowe badania specyfiki dysfunkcji kognitywnych u chorych z niewydolnością wątroby, a także u chorych z wzw typu C bez cech niewydolności wątroby wskazują, że spowolnienie psychomotoryczne, zaburzenia koncentracji uwagi, a zwłaszcza zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, związane są z upośledzeniem czynności połączeń neuronalnych podstawno-wzgórzowo-korowych (15, 21). Znaczącą rolę w prawidłowej czynności tych połączeń odgrywają neurony dopaminergiczne, co stanowi pewne wzmocnienie naszej koncepcji, że zaburzenia aktywności układu dopaminergicznego mózgu są jedną z istotnych przyczyn stwierdzanych zaburzeń poznawczych u badanego.

U opisywanego pacjenta obserwowaliśmy ponadto objawy pozapiramidowe o ekstremalnym nasileniu, które uniemożliwiały mu m.in. samodzielne poruszanie się. Występowały one zarówno przy stosowaniu niskich dawek neuroleptyków klasycznych, takich jak perazyna czy flupentiksol. Zjawisko to może być interpretowane jako wyraz nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych na ich blokadę przez neuroleptyki.

Uważa się, że interferon- $\alpha$  poprzez indukcję aktywności dioksygenazy indoloaminowej powoduje nawet 50% spadek stężenia prekursora serotoniny

– tryptofanu, co u osób podatnych może powodować wystąpienie przede wszystkim zaburzeń nastroju, ale także innych zaburzeń (4). Wykazano też, że interferon- $\alpha$  wpływa na wzrost ekspresji genu transportera serotoniny, co wiąże się z modyfikacją czynności układu serotonergicznego (24).

Czynność układu aminokwasów aktywujących może być modulowana przez interferon- $\alpha$  i interleukinę-1. Może to oznaczać, że cytokiny te wpływają na procesy zależne od czynności neuronów NMDA, takie jak synaptogeneza i neuroplastyczność. Większe stężenia tych cytokin mogą z kolei działać neurotoksycznie (18, 22, 23). Wykazano, że dłuższe podawanie interferonu- $\alpha$  powoduje dysregulację osi stresowej układ limbiczny-podwzórce-przysadka-nadnercza (LPPN) z obwodową hiperkortyzolemią i ośrodkowym wzrostem poziomu kortykoliberyny (CRH) (13). Zmiany te mogą wiązać się z uszkodzaniem neuronów hipokampa i z niekorzystnym wpływem na procesy neuroplastyczności (31). Opisywany mechanizm zaburzeń neurogenezy może być również istotny w wystąpieniu zaburzeń poznawczych oraz psychotycznych u opisywanego pacjenta, ponieważ pojawiły się one po stosunkowo długim czasie leczenia interferonem- $\alpha$ .

Obraz kliniczny zaburzeń psychotycznych, jakie stwierdziliśmy w opisywanym przypadku przypominał symptomatologię schizofrenii. W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku zaobserwowano, że w surowicy krwi u części chorych na schizofrenię występuje podwyższony poziom interferonu, zwłaszcza u tych pacjentów, którzy niedawno przebyli zaostrzenie psychozy (29). W związku z wirusową teorią schizofrenii podejmowane były próby dodawania interferonu do leczenia neuroleptycznego u chorych na schizofrenię. Stwierdzono, że u części chorych długotrwałe podawanie interferonu powoduje istotną poprawę stanu psychicznego w zakresie objawów ubytkowych (3, 20).

Zaburzenia psychotyczne pojawiły się u pacjenta w siódmym miesiącu leczenia pegylovanym interferonem- $\alpha$  i rybawiryną. Zaprzeszanie stosowania interferonu- $\alpha$  i rybawiryny oraz wdrożenie intensywnego leczenia przeciwpsychotycznego (w niskich dawkach z powodu nietolerancji leków neuroleptycznych) przez wiele miesięcy nie spowodowało ustąpienia objawów psychotycznych. Utrzymywały się natomiast nasilone objawy uboczne polekowe w postaci objawów pozapiramidowych. Ponadto apatia, astenia, anhedonia, zaburzenia myślenia, omamy słuchowe imperatywne oraz poczucie owładnięcia spowodowały, iż pacjent stał się niesamodzielny, wymagał stałego nadzoru i opieki. Wprowadzenie kłozapiny, a następnie dodatkowo kwetiapiny, spo-

wodowało znaczącą redukcję objawów wytwórczych i objawów osiowych oraz pewną poprawę funkcjonowania psychospołecznego pacjenta.

W opisywanym przypadku miał miejsce związek między leczeniem interferonem- $\alpha$  i rybawiryną a wystąpieniem zaburzeń psychotycznych i otępiennych. Przemawia za tym dobre funkcjonowanie psychospołeczne pacjenta przed wystąpieniem choroby psychicznej, brak uzależnień w wywiadzie, nieobciążony wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych. Wskazuje to na możliwość uszkodzenia mózgu wskutek terapii interferonem- $\alpha$  i rybawiryną o prawdopodobnie nieodwracalnym charakterze u osób predysponowanych.

## PIŚMIENNICTWO

- Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Proc Ass Res Nerv Dis* 1953; 32: 198-237.
- Bozikas V, Petrikis P, Balla A, Karavatos A. An interferon-alpha-induced psychotic disorder in a patient with chronic hepatitis C. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 136-137.
- Cabrera-Gomez JA, Cordero Gutierrez JR, Fernandez Lopez O, Reyes Gutierrez B, Romero Garcia K, Simon Consuegra J i wsp. Treatment of schizophrenic disorder, paranoid type, with intramuscular recombinant alpha-2b interferon. *Biotherapy* 1993; 7: 27-37.
- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- $\alpha$ . *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819-824.
- Collier J, Chapman R. Combination Therapy with interferon- $\alpha$  and ribavirin for hepatitis C. Practical treatment issues. *BioDrugs* 2001; 15: 225-238.
- Cropley VL, Fujita M, Innis RB, Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (10): 898-907.
- Debien C, De Chouly De Lenclave MB, Foutrein P, Bailly D. Alpha-interferon and mental disorders. *Encephale* 2001; 27: 308-317.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 867-876.
- D'Innella P, Zaccala G, Terazzi M, Olgiatei P, Torre E. Psychotic disorders induced by interferon alfa. *Recenti Prog Med* 2002; 93: 367-369.
- Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24 (1): 38-47.
- Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003; 289 (18): 2413-2417.
- Garcia-Pares G, Domenech C, Gil M. Psychosis induced by interferon-alpha. *Psychosomatics* 2002; 43: 428-429.
- Gisslinger H, Svoboda T, Clodi M, Gilly B, Ludwig H, Havelic A, Luger A. Interferon-alpha stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 489-495.
- Halota W, Pawłowska M. HCV infections in view of clinical practice. *Med Sci Monitor* 2004; 10 (suppl. 1): 24-28.
- Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440-446.
- Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 565-572.
- Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU, Bauer J i wsp. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152: 383-389.
- Katafuchi T, Take S, Hori T. Roles of cytokines in the neural immune interactions: modulation of NMDA-responses by IFN-alpha. *Neurobiology* 1995; 3: 319-327.
- Kornischka J, Burtscheidt W, Gaebel W. [Interferon-induced paranoid psychosis. Review of the literature and case report] *Nervenarzt* 2002; 73: 463-467.
- Leszek J. Teoria interferonowa schizofrenii. *Psychiatr Pol* 1992; 26(5): 381-387.
- Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003; 2: 122-130.
- Melrum B, Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 379-387.
- Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systematically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991; 41: 672-676.
- Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998; 349: 317-324.
- Mungas D, Marshall SC, Weldon M, Haan M, Reed BR. Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish-speaking elderly. *Neurology* 1996; 46: 700-706.
- Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51(4): 175-180.
- Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M. Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alpha therapy for leukemia. *Neurology* 1995; 45: 947-950.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-2100.
- Preble OT, Torrey EF. Serum interferon in patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1184-1186.
- Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105-123.
- Schaefer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K, Heinz A. Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl. 3): 203-206.
- Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, Fujihara N, Oishi R. Repeated interferon-alpha administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res* 1997; 747: 348-351.
- Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. Oxford University Press. New York, Oxford, 1998.
- Uttl B, Graf P. Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19(3): 405-420.
- van Gool AR, Kruit WHJ, Engels FK, Stoter G, Bannink M, Eggermont MM. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci* 2003; 25: 11-20.
- Wiranowska M, Wilson TC, Thompson K, Prockopp LD. Cerebral interferon entry in mice after osmotic alteration of blood-brain barrier. *J Interferon Res* 1989; 9: 353-362.

*Adres korespondencyjny:*

Wiktor Dróżdź, Zakład Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
email: wikdr@cm.umk.pl