

*Paulina Klonowska, Małgorzata Wojtanowska-Bogacka,
Janusz Rybakowski*

Terapeutyczny efekt klozapiny u chorego na schizofrenię hebefreniczną z zespołem deficytu uwagi i nadruchliwości w dzieciństwie

*Therapeutic effect of clozapine in a patient with hebephrenic schizophrenia
and childhood onset attention deficit and hyperactivity disorder*

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Streszczenie

Tematem artykułu jest opis przypadku schizofrenii hebefrenicznej rozpoznanej u 23-letniego mężczyzny, u którego w dzieciństwie występował zespół deficytu uwagi z nadruchliwością. Pacjent ten od 21 roku życia był kilkakrotnie przyjmowany do szpitala psychiatrycznego i leczony bez istotnych efektów terapeutycznych. Dopiero zastosowanie klozapiny w wysokich dawkach przyniosło zdecydowaną poprawę stanu psychicznego.

Summary

The topic of the article is a case report of hebephrenic schizophrenia diagnosed in 23-year old male patient who had apparently attention deficit and hyperactivity disorder in his childhood. The patient since 21 year of his age had been repeatedly admitted to psychiatric hospital and treated with poor therapeutic effects. It was not until administration of clozapine in high doses that his mental status significantly improved.

Słowa kluczowe: schizofrenia hebefreniczna, schizofrenia zdeorganizowana,
zespół deficytu uwagi z nadruchliwością, klozapina

Key words: hebephrenic schizophrenia, disorganized schizophrenia, attention deficit
and hyperactivity disorder, clozapine

Wstęp

Schizofrenia hebefreniczna zwana również schizofrenią zdeorganizowaną jest obecnie najrzadziej rozpoznawaną postacią schizofrenii w Polsce i stanowi ok. 0,5% ogółu rozpoznań schizofrenii (Wciórka 2002). Przebieg tego typu schizofrenii uważa się za niekorzystny i oporny na terapię farmakologiczną.

Po wprowadzeniu klozapiny do leczenia psychiatrycznego stwierdzono, iż lek ten jest skutecznym środkiem w leczeniu zarówno wytwórczych, jak i deficytowych objawów schizofrenii (Breier i wsp. 1994). Skuteczność klozapiny w odniesieniu

do schizofrenii zdeorganizowanej stwierdzili w swoich badaniach Joffe i wsp. (1996). Wśród leczonych przez nich chorych pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii zdeorganizowanej otrzymujący ambulatoryjnie klozapinę wykazywali, w stosunku do innych chorych na schizofrenię, większy stopień poprawy stanu psychicznego i funkcjonowania społecznego. Badacze ci uważają, że chorzy z rozpoznaniem schizofrenii zdeorganizowanej mogą odnieść znaczne korzyści z leczenia klozapiną.

Ostatnio Gaszner i Makkos (2004) porównywali wyniki leczenia haloperidolem i klozapiną zarówno w fazie ostrej schizofrenii, jak i w terapii długoterminowej. Stwierdzili oni, że chorzy na schizofrenię hebefreniczną, którzy przyjmowali klozapinę w dawce od 50 mg do 200 mg na dobę, zdecydowanie lepiej współpracowali z lekarzem prowadzącym, wykazywali większą poprawę stanu psychicznego i mieli mniejsze nasilenie objawów ubocznych w porównaniu z chorymi otrzymującymi haloperidol. Wykazali również większą chęć do przyjmowania neuroleptyku, przez co lepiej utrzymywali się w terapii długoterminowej. W przebiegu kilkuletniej terapii klozapiną w porównaniu z haloperidolem stwierdzono skuteczniejsze zapobieganie nawrotom, mniejszą ilość pogorszeń oraz praktycznie brak takich objawów pozapiramidowych jak: akatyzyja, dystonia, sztywność i drżenie. Ocena efektu terapeutycznego klozapiny za pomocą skali wrażenia klinicznego (CGI) wykazała, że ponad połowa pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii zdeorganizowanej była wolna od objawów chorobowych, 30% miało objawy rezydualne, a tylko u 12% efekt leczenia był niekorzystny. Wszyscy pacjenci zażywający klozapinę przez okres dłuższy niż 2 lata byli czynni zawodowo oraz zadowoleni z jakości swojego życia.

W ostatnich latach w wielu badaniach wskazuje się, że u części pacjentów z zaburzeniami psychicznymi występującymi w wieku dorosłym można stwierdzić w dzieciństwie objawy zespołu deficytu uwagi i nadrucliwości (*attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD). Stahlberg i wsp. (2004) wykazali np., że co najmniej u 5% pacjentów chorujących na schizofrenię i u podobnego odsetka pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) z objawami psychotycznymi występował w dzieciństwie ADHD. Chen i Faraone (2004) twierdzą, że utrzymujące się deficyty uwagi związane z ADHD mogą być wyznacznikami genetycznej podatności na schizofrenię. Wskazują oni, że deficyty te powstają zwykle w okresie szkoły podstawowej, osiągają maksymalne natężenie na początku okresu dojrzewania, a maleją wraz z wiekiem po osiągnięciu dorosłości. Również Cornblatt i Keilp (1994) podkreślają znaczenie prognostyczne zaburzeń uwagi występujących jeszcze przed zachorowaniem na schizofrenię, mierzonych za pomocą testu uwagi ciągłej (*Continuous Performance Test*). W badaniach klinicznych wykazano, że występowanie pełnoobjawowego ADHD w dzieciństwie u osób, u których później występuje schizofrenia, jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym przebiegu tej choroby i predysponuje do oporności na leczenie farmakologiczne. Elman i wsp. (1998) porównywali grupę chorych na schizofrenię, u których w dzieciństwie występowało ADHD (37 osób), z grupą 40 chorych na schizofrenię bez ADHD w przeszłości. Stwierdzono, że chorzy z pierwszej grupy mieli większe zaburzenia rozwojowe w dzieciństwie, przebieg schizofrenii był bardziej

„złośliwy”, występował brak reakcji na leczenie neuroleptyczne oraz na wszelkie inne działania terapeutyczne w porównaniu do pacjentów z drugiej grupy.

W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek schizofrenii hebefrenicznej u pacjenta cierpiącego w dzieciństwie na ADHD, u którego stwierdziliśmy bardzo dobry efekt terapeutyczny wysokich dawek klozapiny.

Opis przypadku

Pacjent lat 23, w rodzinie nie występowały dotychczas zaburzenia psychiczne, jednak w okresie hospitalizacji pacjenta w tutejszej Klinice u 28-letniej siostry pacjenta wystąpiły objawy epizodu depresyjnego. Cięża matki i poród przebiegały prawidłowo.

Pacjent był dzieckiem bardzo ruchliwym, bardzo nieposłusznym, nieprzewidywalnym, trudnym, jak określali rodzice. Zawsze miał wyraźne problemy z koncentracją uwagi. Stwarzał duże problemy w szkole, nie potrafił podporządkować się obowiązującym zasadom, bardzo przeszkadzał w lekcjach, przejawiał cechy nadruchliwości. Jako nastolatek kontaktował się głównie z młodzieżą z tzw. marginesu, zniknął z domu na całe noce. Pacjent nie był w dzieciństwie diagnozowany czy leczony.

Wyraźne objawy choroby psychicznej wystąpiły podczas odbywania służby wojskowej, gdy pacjent miał 21 lat. Rodzina uzyskała z jednostki wojskowej informację, że pacjent został skierowany do szpitala psychiatrycznego z powodu „złego zachowania”. Groził, że zabije swoich rodziców, ponieważ ojciec zajmuje się handlem dziećmi. Malował po ścianach, łamał długopisy i wkładami malował sobie uszy. Połknął baterię od zegarka, podarte zdjęcia i rtęć z termometru. Został wypisany po dwóch miesiącach hospitalizacji z rozpoznaniem „ostre zaburzenia psychotyczne podobne do schizofrenii”. Po powrocie do domu pacjent był agresywny słownie i czynnie. Zachowywał się błazeńsko, niszczył sprzęty, wyrzucał je przez okno. Pobudzenie pacjenta było zwykle nagłe, nikt z rodziny nie miał wpływu na postępowanie pacjenta. Ze względu na okresowe nasilanie się wyżej wymienionych objawów pacjent był często hospitalizowany. Podczas kolejnych pobytów w szpitalu stawiano rozpoznanie schizofrenii paranoidalnej, pacjent otrzymywał m.in. risperidon 6mg/d, olanzapinę 30 mg/d, trifluopernazynę 32 mg/d oraz haloperidol 10 mg/d. Żadna z hospitalizacji nie dała zadowalającej poprawy zarówno w zakresie doznań psychotycznych, jak i zachowania pacjenta. Rodzina obserwowała 2–3-tygodniowe okresy mniejszego nasilenia objawów, po czym następowało gwałtowne ich zwiększenie. Pacjent był przez cały okres systematycznie leczony ambulatoryjnie, również bez poprawy.

Do Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu pacjent trafił w wieku 23 lat, w grudniu 2003 r. Był prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie, w dość trudnym kontakcie, wesołkowaty, reakcje emocjonalne były niedostosowane do wypowiedzianych treści. Obserwowano znaczne trudności w koncentracji uwagi, brak jakichkolwiek zainteresowań. Pacjent przejawiał znaczny niepokój ruchowy. Siadał na krześle ustawionym tyłem do przodu, co jakiś czas wstawał chodził po

gabinecie podając rękę lekarzom, śmiejąc się przy tym głośno. Zgłaszał obecność omamów słuchowych, utwierdzających go w przekonaniu, że jest Bogiem lub Hitlerem. Twierdził, że ma do wykonania ważną misję, jednocześnie potwierdzał obecność myśli samobójczych. Był przekonany, że matka jest wobec niego wrogo nastawiona i chce udaremnić jego misję. Pacjent nigdy nie wyjaśnił, o jaką misję chodziło. W trakcie pobytu stan pacjenta był zmienny. Występowały nagłe stany pobudzenia psychoruchowego ze znaczną agresją słowną i czynną. Ze względu na znaczną agresję czynną wobec pacjentów oraz niszczenie sprzętów był dwukrotnie unieruchamiany. W tych okresach zgłaszał nasilenie doznań o charakterze omamów słuchowych, wypowiadał też wówczas liczne treści urojeniowe, głównie ksbne i prześladowcze. Stany agresji były przeplatane wybuchami śmiechu, żądaniami podania zastrzyku np. do oka. Zachowania agresywne wywoływały u pacjenta napady śmiechu, nie reagował wówczas na żadne polecenia.

Wykonano badania laboratoryjne, w których nie stwierdzono odchyień. Badanie EEG wykazało dyskretne zmiany w okolicy tylnoskroniowej o charakterze fal ostrych.

Pacjent otrzymywał początkowo haloperidol w dawce 15 mg, po ustaleniu rozpoznania schizofrenii hebefrenicznej dołączono klozapinę w dawkach wzrastających, redukując haloperidol. Od momentu uzyskania dawki klozapiny 600 mg/dobę obserwowano stopniową poprawę funkcjonowania pacjenta. Początkowo nastąpiło ograniczenie zachowań niszczycielskich, następnie redukcja doznań psycho-tycznych, większe podporządkowanie, trzymanie dystansu. W ostatnim etapie zmniejszyły się zachowania błążeńskie. Pacjent został wypisany i objęty opieką ambulatoryjną. Mimo bardzo dużej odległości (300 km) pacjent zgłasza się w towarzystwie matki na comiesięczne kontrole. Próba redukcji klozapiny poniżej 500 mg nie powiodła się. Pacjent zaczął zachowywać się odmiennie np. chował lampkę w miejsce przechowywania pościeli twierdząc, że dzięki temu będzie pamiętał o zabranii jej do domku letniskowego, przewracał domownikom rzeczy w szafach, szukając w nieznanym celu starego beretu z okresu harcerstwa. Pacjent nie potrafił wyjaśnić swojego zachowania, bardzo śmieszyły go pytania na ten temat. Pacjent bardzo dobrze toleruje ustaloną dawkę leku. Funkcjonuje bez zastrzeżeń. Jest samodzielny, dba o siebie, bardzo zeszczupłał, zmienił fryzurę. Opiekuje się domem, przyrządza rodzinie posiłki, zajmuje się działką nad jeziorem, łowi ryby, spotyka się z kolegami. Rozpoczął naukę w szkole o profilu gastronomicznym. W ostatnich tygodniach zorganizował z kolegami siłownię w piwnicy. Bardzo aktywnie zajmował się jej urządzaniem. Spotyka się tam codziennie z grupą przyjaciół. Rodzice oceniają stan pacjenta następująco „nasz syn otrzymał drugie życie, mamy wrażenie, że przez te cztery lata żył w innym świecie, teraz wrócił do nas.”

Omówienie

Opisany przypadek 23-letniego pacjenta spełnia kryteria diagnostyczne schizofrenii hebefrenicznej – wg klasyfikacji ICD-10 (1992) oraz schizofrenii zdeorganizowanej – wg DSM-IV (1994). U chorego można również rozpoznać wystę-

pujący w dzieciństwie zespół deficytu uwagi z nadruchliwością (wg DSM-IV), określany w ICD-10 jako zaburzenie hiperkinetyczne.

Za rozpoznaniem schizofrenii hebefrenicznej przemawiają: początek zachowania między 15–25 rokiem życia; nasilone zmiany afektu i woli; objawy dezorganizacji i niedostosowania się w zakresie myślenia i wypowiedzania się oraz reakcji uczuciowej i motywów działania, co powodowało porzucanie celów i sprawiało, że zachowanie stawało się chaotyczne, zmienne, nieprzewidywalne i bezcelowe; zaburzenia nastroju z towarzyszącym chichotaniem, manieryzmami i psotami przy stosunkowo mniejszym udziale objawów wytwórczych (omamy i urojenia pojawiały się okresowo).

Za rozpoznaniem ADHD przemawia zachowanie pacjenta w dzieciństwie: był dzieckiem bardzo ruchliwym, z wyraźnymi problemami z koncentracją uwagi, bardzo nieposłusznym, nieprzewidywalnym, trudnym w procesie wychowawczym. Stwarzał duże problemy w szkole, nie potrafił podporządkować się obowiązującym zasadom, bardzo przeszkadzał w lekcjach, zdecydowanie przejawiał cechy nadruchliwości, nadmiernej aktywności i niepokoju, które nasilały się w różnych sytuacjach i utrzymywały się w czasie. Zaburzenia te nie były spowodowane przez inne zaburzenia psychiczne, takie jak całościowe zaburzenia rozwojowe, schizofrenię lub inne psychozy, zaburzenia afektywne, lękowe, dysocjacyjne oraz nieprawidłową osobowość.

U opisywanego pacjenta leczenie farmakologiczne za pomocą różnych leków neuroleptycznych okazało się nieskuteczne. Dopiero po zastosowaniu klozapiny w dawce 600 mg na dobę uzyskano długotrwałą, zdecydowaną poprawę stanu psychicznego. Korzystny efekt leczniczy klozapiny przedstawiony w niniejszej pracy, w świetle doświadczeń Joffe'a i wsp. (1996) oraz Gasznera i Makkosa (2004), a także badań Elmana i wsp. (1998) wydaje się wskazywać, iż dla chorych na schizofrenię hebefreniczną (zdezorganizowaną), u których w dzieciństwie występowały objawy ADHD, stosowanie dużych dawek klozapiny może być postępowaniem terapeutycznym z wyboru.

Piśmiennictwo

1. Breier A., Buchanan R., Kirkpatrick B. i in.: *Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 1994; 151: 20–26.
2. Chen WJ., Faraone SV.: *Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia*. Am J Med Genet. 2000; 97: 52–57.
3. Cornblatt BA., Keilp JG.: *Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia*. Schizophrenia Bull 1994; 20: 31–46.
4. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Ed.4. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. Elman I., Sigler M., Kronenberg J., Lindenmayer JP., Doron A., Mendlovic S., Gaoni: *Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Isr J Psychiatry Relat Sci. 1998; 35: 280–286.
6. Gaszner P., Makkos Z.: *Clozapine maintenance therapy in schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 25: 465–469.

7. *International Classification of Diseases*. Tenth revision. Chapter V: *Mental and Behavioral disorders. Clinical Description and Diagnostical Guidelines*. Genewa: World Health Organization 1992.
8. Joffe G., Venalainen E., Tupala J., Wahlbeck K., Gadeke R., Rimon R.: *The effect of clozapine on the course of illness in chronic schizophrenia: focus on treatment outcome in out-patients*. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 265–272.
9. Stahlberg O., Soderstrom H., Rastam M., Gillberg C.: *Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adult with childhood onset AD/HD and autism spectrun disorders*. *J Neural Transm*. 2004; 111: 891–902.
10. Wciórka J.: *Schizofrenia, zaburzenia schizotypowe i schizoafektywne*. W: Bilikiewicz A, Pużynski S, Rybakowski J, Wiórka J (red.) *Psychiatria*, tom II, Urban i Partner, Wrocław 2002: 213–298.