

## Use of three antipsychotics in long-acting injections in a patient with psychotic symptoms, in the course of Huntington's disease – case report

*Zastosowanie trzech leków antypsychotycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu u pacjenta z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby Huntingtona – opis przypadku*

Marta Malinowska-Kubiak<sup>1</sup>, Agnieszka Permoda-Osip<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease. Although the symptoms have been known for 150 years, there is still no effective treatment. Frequently, patients with HD experience co-occurring symptoms, such as mood swings, psychotic disturbances or aggression, thus many pharmacological interventions are undertaken with the aim of eliminating these symptoms.

This paper presents the case of a 50-year-old patient with Huntington's disease, repeatedly hospitalized in the Oskar Bielawski Regional Neuropsychiatry Hospital in Koscian. Owing to recurrent aggressive behaviour and to the appearance of positive symptoms, such as persistent persecutory delusions, and also because of lack of cooperation in outpatient care, it was particularly difficult to select appropriate neuroleptic treatment for this patient. The co-occurring symptoms were eventually reduced through the simultaneous use of three antipsychotics in the depot form.



Received 16.06.2017  
Accepted 03.07.2017

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Wojewódzki Szpital Neuropsychiatryczny im. Oskara Bielawskiego w Kościanie
- 2 Pracownia Neuropsychiatrii Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### KEYWORDS

- psychotic symptoms
- Huntington's disease
- neuroleptic drugs

### SŁOWA KLUCZOWE

- choroba Huntingtona
- objawy psychotyczne
- leki neuroleptyczne

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Permoda-Osip  
Pracownia Neuropsychiatrii Kliniki Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
phone: +48 61847531, email: a.a.p@wp.pl

### STRESZCZENIE

Pląsawica Huntingtona (*Huntington disease*, HD) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym. Pomimo 150 lat znajomości objawów choroby nadal niemożliwe jest skuteczne jej leczenie. Ze względu na współistniejące objawy psychiatryczne u osób chorujących na HD, między innymi zmiany nastroju, zaburzenia psychotyczne czy napady agresji, podejmuje się wiele interwencji farmakologicznych mających na celu eliminację wyżej wymienionych objawów.

W pracy przedstawiono 50-letniego pacjenta z rozpoznaną chorobą Huntingtona, wielokrotnie hospitalizowanego w Wojewódzkim Szpitalu Neuropsychiatrycznym im. Oskara Bielawskiego w Kościanie ze względu na powtarzające się zachowania agresywne, występowanie objawów wytwórczych, głównie urojeń o charakterze prześladowczym oraz brak współpracy w leczeniu ambulatoryjnym, u którego wystąpiły ogromne trudności w doborze odpowiedniego leczenia neuroleptycznego. Współistniejące objawy psychiatryczne udało się zredukować dopiero w związku z zastosowaniem jednocześnie trzech leków przeciwpsychotycznych w formie depot.

## Introduction

Huntington's disease is a progressive neurodegenerative disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance and complete gene penetrance. The incidence is estimated at 4–15 cases per 100,000 people. The disease is caused by the mutation of the gene encoding the huntingtin protein on the distal arm of chromosome 4. Mutation of the gene discovered in 1993 and named IT15 involves an increase in the number of repetitions of CAG nucleotides corresponding to glutamine and usually occurs between 30 and 50 years of age. In healthy people, it ranges from 6 to 35 repetitions, while in diseased patients, it varies from 39 to 180 (Nicewicz *et al.* 2008) and increases with further cell divisions. This means that in the next generations, the symptoms of the disease appear earlier and are more severe. This phenomenon is called anticipation. In Huntington's disease, triplet nucleotide expansion is significantly greater when the mutation is transmitted from the father.

Huntington's disease is characterized by a triad of symptoms, i.e. movement disorders, mental disorders and dementia.

Movement disorders appearing in the form of spasmodic movements occur in proximal parts of the limbs and cause gait disturbances characterized by steppage gait with high raised feet. The involuntary movements also affect facial muscles, lips, tongue, abdomen, chest or diaphragm, and cause disorders of speech fluency. These disorders are usually intensified by deliberate movements or stressful situations, whereas they weaken during sleep (Dudek *et al.* 2009). More than 60% of patients experience falls, which correlate with the aggravation of movement disorders as well as neuropsychiatric disorders. In the later stages of the disease, psychomotor retardation and stiffness resembling Parkinson's syndrome are predominant.

The most common mental disorders in Huntington's disease are personality and behavioural disorders (Wright *et al.* 2008). They appear in the majority of patients and occur in the form of increased irritability, agitation, aggressive and self-aggressive behaviours, less often in the form of apathy syndrome with slowdown. Rapid emotional reactions are associated with early atrophy of the caudate nucleus. More than 40% of patients experience affective disorders, mainly in the form of depression, much less mania (5%). Depression in the course of Huntington's disease often takes the form of a severe episode with psychotic symptoms, mainly delusions of persecution and guilt with psychomotor retardation.

The prevalence of psychotic symptoms is estimated at about 30%. They usually occur as a paraphrenic syndrome with a delusion of mind being read and delusion of control (Nicewicz *et al.* 2008). Suicidal thoughts are also frequent and the risk of suicide is six times higher than in the general population. Psychiatric symptoms in

patients with Huntington's disease are often prodromal symptoms, preceding the proper diagnosis (Killoran *et al.* 2012).

Dementia in Huntington's disease has a form of typical subcortical vascular dementia with memory impairment, lack of psychomotor drive and depression, with a partially preserved insight. A few years before the full manifestation of the clinical picture of the disease one can observe subtle cognitive deficits, especially disorders of attention, executive functions, the flexibility of thinking and disturbances in planning and controlling activities. Initial memory disorders are mainly related to operational memory and procedural learning functions. As the disease develops, the disorder profile is more and more similar to a Parkinson's disease and consists in slowing down the learning process, difficulties in the spontaneous reproduction of information after postponement and reproduction of autobiographical information in chronological order (Craufurd *et al.* 2001).

Most of the clinical symptoms of the disease are caused by the selective atrophy of  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons and acetylcholine in the subcortical nuclei and cerebral cortex, leading to a significant increase in dopamine concentration. At first, the disease affects the striatum responsible for controlling and planning movements and cognitive functions. The most affected areas of the striatum include caudate nucleus and putamen, and in the region of the basal ganglia – internal and external globus pallidus, subthalamic nucleus and substantia nigra. Changes in these areas disturb the functioning of the basal-thalamic-cortical loops associated with both motor functions and memory processes; they also involve damages of direct and indirect pathway of transmission of impulses in the CNS (Krzysztoń 2016). Further loss of the grey matter of the cerebral cortex leads to cognitive disorders.

Although the disease symptoms have been known for 150 years, there is still no treatment that could stop or at least slow down the disease process. The current symptomatic treatment is an individualized therapy, including spasmodic movements and mental disorders.

Mild to moderate spasmodic movements do not require pharmacological intervention. In case of severe and persistent involuntary movements, atypical neuroleptics, such as clozapine, risperidone, quetiapine and olanzapine, are recommended (Bonelli and Wenning 2006; Ding and Gadit 2014; Frank and Jankovic 2010; Melissa *et al.* 2012). It is known that the pathophysiology of involuntary movements in Huntington's disease is related to dopamine, although the repeated sequences of CAG triplet nucleotides implicate also glutamatergic disorders. Animal model studies have shown that partial dopamine receptor agonists have beneficial effects on behavioural disorders and social withdrawal, implying dopamine and glutamate interactions. Therefore, aripiprazole is currently being tested as a partial agonist of D2 dopaminergic receptors and this may have unique

effects in the treatment of positive symptoms in patients with Huntington's disease (Edlinger *et al.* 2013; Wei-Chen i Yuan-Hwa 2008). The only drug which has been approved and officially recognized as effective by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of involuntary movements in chorea is tetrabenazine – a reversible inhibitor of the vesicular monoamine transporter (VMAT 2) occurring in the CNS. It causes a decrease in monoamine concentration, including dopamine, in synaptic cleft and nerve endings, leading to hypokinesia and the decreased severity of chorea symptoms. In some patients, however, it leads to a worsening of depressive symptoms and exacerbation of suicidal ideation; therefore, the use of the drug is limited (Mestre *et al.* 2009).

SSRI or SRNI drugs are used for the treatment of depressive disorders. In case of anxiety, irritability or sleep disorders, atypical neuroleptics, mainly quetiapine, are also used (Alpay Koroshetz 2006; Higgins DS Jr 2006). In the literature, there are several cases of risperidone oral administration in doses of 2 to 4 mg/day in patients with positive symptoms in the course of Huntington's disease, who experienced complete relief of psychotic symptoms, with little effect on involuntary movements and lack of improvement in cognitive functions (Cankurtaran *et al.* 2006; Jonhston 2011).

As the symptoms of dementia develop, treatment with memantine or donepezil is applied along with a properly balanced diet and motor rehabilitation (Carter *et al.* 2014).

## Case report

The patient at the age of 36 years, vocational education, unemployed, was brought in the spring of 2003 to the Emergency Room of Oskar Bielawski Regional Neuropsychiatry Hospital in Kościan by the Emergency Response Team with the assistance of the police. The patient has not been previously hospitalized psychiatrically. Since 2000, the patient has been treated on an outpatient basis, irregularly, because of depression after losing a job. The patient reported in a family history that his mother died in 1987 due to Huntington's disease, which she had suffered from since 1976. The patient's father was not treated psychiatrically. He died in 1995 from heart disease. The patient reported having three siblings, two sisters and a brother, none of whom had been treated psychiatrically and showed no symptoms of chorea. None of the four siblings were diagnosed with Huntington's disease at the time of the patient's admission to the hospital. Contact with the patient was difficult. The patient was disoriented, strongly agitated, presenting active aggression towards his sister and the staff of the Emergency Service. His condition was manifested by changing mood with a tendency to tensions, racing thoughts and multithreaded speech with numerous derailments. He expressed persecutory, religious delusions and overvalued ideas. He experienced

auditory hallucinations in the form of rhythmic 'buzzing'. The patient denied having suicidal thoughts and intentions. He complained about having insomnia for several days. The patient did not agree to stay in the hospital. The emergency physician decided to admit the patient without his consent to a supervised male ward, in accordance with Art. 23 of the Mental Health Protection Act. The patient was treated with haloperidol at a dose of up to 11 mg/day and olanzapine at a dose of 20 mg/day. The patient functioned properly in the ward, although initially he was inappropriately cheerful. Psychotic experiences have subsided after 3 weeks of treatment. After a month of hospitalization, the patient was discharged home in improved condition with the diagnosis of a paranoid syndrome, with a recommendation for further outpatient treatment (olanzapine 20 mg/day and haloperidol 4 mg/day) and for consultation in the Genetics Outpatient Clinic due to family history of Huntington's disease.

A genetic test conducted at the Department of Genetics, at the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, on 3 November 2003, showed the presence of an abnormal fragment indicating the multiplication of CAG repetitions, without specifying the exact number. Huntington's disease was diagnosed also in the patient's brother; both sisters were healthy. Analysis of the pedigree in the patient's mother family indicated the diagnosis in her two sisters, brother and mother, the grandmother of the patient. Since 2004, the patient has been under the care of Neurology Outpatient Clinic because of being diagnosed with Huntington's disease with psychotic symptoms, poor extrapyramidal presentation, without involuntary movements and with discrete dementia syndrome. In the neurological examination, apart from psychomotor slowdown, no muscle tone disorders, pathological, focal or deliberative symptoms were identified in the patient. No abnormalities were found.

In the summer of 2012, the patient was re-admitted to the Hospital Emergency Room because he was aggressive towards his sister. He confessed that he had not been taking medications regularly in the recent period. The patient stopped leaving the house for fear of humans. He expressed reluctance to take drugs. The patient claimed that "the ward's physician would demonstrate his power by increasing the dosage of the preparations." During the stay in the ward, the patient was calm, with a little psychomotor slowdown, emotionally bland, in a neutral mood. The psychological study of cognitive functions indicated the presence of organic demential changes in the CNS expressed by a significant decrease in executive functions – visual analysis and synthesis, visual perception, reduced working memory capacity, especially in the auditory canal. There was a noticeable decline in cause-effect thinking and verbal fluency. However, retrieving information from remote memory was preserved. After treatment with quetiapine at a dose of 500 mg/day and risperidone at a dose of 5 mg/day the psychotic experiences subsided

and the patient was discharged home in an improved condition with the recommendation of continuing outpatient treatment.

A year later, the patient was again treated at the hospital in Kościan. He was brought to the Emergency Room because of verbal aggression towards his sister. The man confessed that he had not been taking medications regularly. He again stopped leaving the house for fear of people who – as he claimed – “wanted to attack him with a bayonet”. The patient experienced also delusions of reference, i.e. poisoning. At the ward, the man was calm, isolated and not involved in occupational therapy; he did not participate in the ward’s life. With the consent of the patient, due to the documented previous lack of cooperation, treatment with risperidone in the form of injection was applied, initially at a dose of 37.5 mg every 14 days, then at a dose of 50 mg every 14 days. The improvement was achieved and the patient was discharged home with a recommendation for further outpatient treatment.

Between 2013 and 2014 the man was hospitalized three times, always due to aggression towards the sister he lived with. The patient received regular injections of the drug. A community nurse visited the patient’s home every two weeks. It was decided to add amisulpride at a dose of 400 mg/day as a depot with good results.

In 2015, the patient was hospitalized twice due to aggression against a community nurse; he refused to take the drug in the depot form. In the ward, he was restless, aggressive towards the medical staff, repeatedly required the use of coercive means in the form of safety belts for the upper and lower limbs and the transverse belt. It was decided to change the current treatment and haloperidol was introduced at a dose of 100 mg *i.m.* every 14 days with good result. The patient was discharged home in an improved condition, without psychotic and aggressive symptoms, under the care of Community Mental Health Team. The procedure for complete incapacitation was initiated.

In September 2015, the patient was brought to the Emergency Room of the Hospital in Kościan being assisted by the police. He tried to hit the Community Team physician who was trying to give him the medicine. He was negativistic and interpreted intentions of the environment in a delusional way. Despite the 100 mg injection of haloperidol, he continued to be aggressive in the ward and was restrained by safety belts several times. The patient refused to take oral medications. He did not interact with the environment; when asked questions, he did not answer or he burst out into loud laughter. Several times he refused to test the cognitive functions. Spasmodic movements of the shoulder girdle were observed. Due to the impossibility of oral administration of drugs, it was decided to administer two depot drugs, initially supplementing 100 mg haloperidol *i.m.* with risperidone at a dose of 25 mg *i.m.* Finally, the improvement was achieved with haloperidol *i.m.* at a dose of 50 mg every 7 days and risperidone *i.m.* at a dose of

50 mg every 14 days. In laboratory tests, without significant deviations: morphology – RBC 4.92 mln/ul, HGB 14.7 g/dl, HCT 42.8%, MCV 87 fl, WBC 7.1 thous/ul, PLT 283 thous/ul; differential blood count – band forms 2%, neutrophils 56%, eosinophils 3%, lymphocytes 38%, monocytes 1%; bilirubin – 0.7 mg/dl, creatinine – 0.8 mg/dl, urea 39 mg/dl; lipid profile: total cholesterol 212 mg/dl, HDL 47 mg/dL, LDL 136 mg/dl, TG 147 mg/dl; glucose – 111 mg/dl; CRP – 1.5 mg/l, GPT – 64 U/l; GOT 38 U/l. After 6 months, the patient was in good overall condition, with no positive symptoms or manifestations of aggression and self-aggression; he was discharged home and subject to further treatment by the Community Mental Health Team.

In 2016, the patient was hospitalized three times without his consent, according to Art. 23 UoZP (Mental Health Protection Act), due to aggression and active resistance during injection of drugs. He demonstrated dangerous behaviour, ran away from home, jumped in front of cars. The patient did not cooperate during hospital stays, did not respond to questions or answered only with a nod; he did not agree to somatic state test and his behaviour was passive. Psychotic experiences were difficult to assess. Despite the increased dose of haloperidol to 100 mg *i.m.* every 7 days, with simultaneous administration of risperidone *i.m.* at a dose of 50 mg every 14 days, the man was still periodically aggressive towards the medical staff and resisted when they tried to administer the preparations. Due to the continued lack of cooperation and aggressive behaviour, a third long-acting injectable (LAI) drug was added in the form of olanzapine at a dose of 405 mg every 30 days. Post-injection syndrome was not observed. After 2 months of hospitalization, improvement of the patient’s behaviour was observed. No side effects were observed after administration of depot drugs. In laboratory tests, without significant deviations: morphology – RBC: 4,31 M/ul; HGB: 12,9 g/dl; HCT: 38,7%; WBC: 6,11 K/ul; MCV :89,7 fl; PLT: 283 K/ul; electrolytes – in serum: 140 mmol/l; K in serum: 5,3 mmol/l, Cl in serum: 108 mmol/l; creatinine: 0,7 mg/dl; ALT: 26 U/l, AST: 22U/l; general urine test: yellow color, transparent; specific gravity: 1,005, pH: 7,0, protein – negative, glucose – negative, ketones – negative, urobilinogen: 0,2 mg/dl, bilirubin – negative, nitrites – negative, leukocytes – negative, erythrocytes – negative. In the neurological examination: spasmodic movements in the upper limbs area, no focal and meningeal symptoms. The patient was discharged and referred for further treatment to the Community Mental Health Team. At the same time, the procedure for placing the patient in the Social Welfare Home was started.

The use of three antipsychotics concurrently in the depot form was a response to a complete and long-term lack of cooperation on the part of the patient with a simultaneous attempt to control aggressive behaviour and positive symptoms. It was also aimed to improve

the patient's contact with the environment and became a method of choice.

The patient is currently in the Social Welfare Home and is under the care of a psychiatrist consulting this facility. He has been taking the recommended medications regularly for over a year. No aggressive or psychotic disorders have been so far reported in the discussed patient.

## Summary

The basic clinical indications for the use of LAI antipsychotics in the treatment of schizophrenia include unsatisfactory clinical improvement (deterioration of cognitive functioning despite remission of positive symptoms, syndrome of severe residual symptoms, intolerance to oral treatment, hospitalization exceeding 30 days), unsatisfactory functioning improvement (failure to take up a job, failure to study, significant reduction of social activity, family conflicts), high risk of recurrence – prophylaxis of recurrence (re-hospitalization during the period of < 12 months, interruption of oral pharmacotherapy lasting > 2 weeks, coexistence of significant affective disorders, current use of psychoactive substances and/or alcohol, lack of effective environmental support), the patient's decision for LAI treatment (Łoza, Murawiec 2015). Long-acting drugs provide a stable level of an active substance in the body ensuring that antipsychotic treatment is most

effective. It is believed that fluctuations in the drug level are not conducive to long-term clinical improvement, and thus increase the risk of the patient's health deterioration, including recurrence of psychosis or risk of hospitalization, and increase the risk of side effects onerous for the patient. The use of LAI involves a better bioavailability and a more predictable relationship between the dose of the drug and its level in the body (Jarema *et al.* 2015).

Among patients with Huntington's disease, isolated cases of a malignant neuroleptic syndrome have been described so far. Two of them concern the addition of tetrabenazine to haloperidol (Mateo *et al.* 1992) and thiapridal (Nozaki *et al.* 2014), and two others are associated with the use of olanzapine (Moreno *et al.* 2012) and aripiprazole (Gahr *et al.* 2010). In the present case, haloperidol and olanzapine were used in the form of a long-acting injection.

The above clinical case with the use of three LAI drugs, without deviations in laboratory tests, or any side effects in the form of dyskinesia, Parkinson's syndrome or post-injection syndrome, may provide the basis for further research towards finding an effective symptomatic treatment for co-occurring psychiatric symptoms in Huntington's disease as well as other disease entities where the combination of depot medications could be beneficial to the patient. However, it should be noted that the physician using the drug or its form beyond the indications written in the summary of the product characteristics is responsible for any complications. ■

## Wstęp

Choroba Huntingtona jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, dziedzicznym autosomalnie dominująco z pełną penetracją genu. Częstość występowania szacuje się na 4–15 przypadków na 100 000 osób. Choroba rozwija się na skutek mutacji genu kodującego białko huntingtynę, na dystalnym ramieniu chromosomu 4. Mutacja genu odkrytego w 1993 roku i nazwanego IT15 polega na zwiększeniu liczby powtórzeń nukleotydów CAG odpowiadających glutaminie i ujawnia się najczęściej między 30. a 50. rokiem życia. U osób zdrowych wynosi ona od 6 do 35 powtórzeń, u chorych natomiast od 39 do 180 (Nicewicz i wsp. 2008) i zwiększa się z kolejnymi podziałami komórkowymi. Oznacza to, iż w następnych pokoleniach objawy choroby pojawiają się wcześniej i są silniejsze. Zjawisko to nazywamy antycypacją. W chorobie Huntingtona ekspansja trójki nukleotydów jest znacząco większa przy przekazaniu mutacji od ojca.

Chorobę Huntingtona charakteryzuje triada objawów: zaburzenia ruchowe, zaburzenia psychiczne i otępienie.

Zaburzenia ruchowe występujące pod postacią ruchów płasawicznych obejmują proksymalne części

kończyn i powodują zaburzenia chodu o charakterze chodu pawia z wysoko uniesionymi stopami. Ruchy mimowolne dotyczą również mięśni mimicznych twarzy, ust, języka, brzucha, klatki piersiowej i przepony i są przyczyną zaburzeń płynności mowy. Zaburzenia te najczęściej nasilają się w trakcie wykonywania ruchów celowych lub w stresie, słabną natomiast w trakcie snu (Dudek i wsp. 2009). U ponad 60% chorych występują upadki, które korelują zarówno z nasileniem zaburzeń ruchowych, jak i neuropsychiatrycznych. W późniejszych stadiach choroby dominuje spowolnienie psychoruchowe i sztywność przypominające zespół parkinsonowski.

Najbardziej typowymi zaburzeniami psychicznymi dla choroby Huntingtona są zaburzenia osobowości i zachowania (Wright i wsp. 2008). Występują one u większości chorych i przebiegają pod postacią wzmożonej drażliwości, pobudliwości, zachowań agresywnych i autoagresywnych, rzadziej pod postacią zespołu apatycznego ze spowolnieniem. Gwałtowne reakcje emocjonalne związane są z wczesnym zanikiem jądra ogoniastego. U ponad 40% chorych pojawiają się zaburzenia afektywne, głównie pod postacią depresji, znacznie rzadziej manii (5%). Depresja w przebiegu choroby Huntingtona

przyjmuje często postać epizodu ciężkiego z objawami psychotycznymi, głównie urojeniami prześladowczymi i winy z zahamowaniem psychoruchowym.

Rozpowszechnienie objawów psychotycznych szacuje się na około 30%. Zwykle mają one obraz zespołu urojeniowo-omamowego z urojeniami odślonienia, wpływu, oddziaływania (Nicewicz i wsp. 2008). Często są również myśli samobójcze, a ryzyko popełnienia samobójstwa wzrasta sześciokrotnie w porównaniu z populacją ogólną. Objawy psychiczne u chorych z płasawicą Huntingtona są często objawami prodromalnymi, poprzedzającymi postawienie właściwego rozpoznania (Killoran i wsp. 2012).

Otępienie w chorobie Huntingtona ma obraz typowego otępienia podkorowego z osłabieniem pamięci, spowolnieniem myślenia, apatią, brakiem napędu i obniżeniem nastroju, z częściowo zachowanym wglądem. Na kilka lat przed pełną manifestacją obrazu klinicznego choroby można obserwować subtelne deficyty poznawcze, przede wszystkim zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych, elastyczności myślenia, planowania i kontrolowania działania. Początkowe zaburzenia pamięci dotyczą głównie pamięci operacyjnej i funkcji uczenia proceduralnego. Wraz z rozwojem choroby profil zaburzeń przypomina coraz bardziej chorobę Parkinsona i polega na spowolnieniu w procesie uczenia, trudnościach w spontanicznym odtwarzaniu informacji po odroczeniu oraz odtwarzaniu informacji autobiograficznych w porządku chronologicznym (Craufurd i wsp. 2001).

Za większość objawów klinicznych choroby odpowiada wybiórczy zanik neuronów kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego i acetylocholinę w jądrach podkorowych i korze mózgu, prowadzący do znacznego wzrostu stężenia dopaminy. Jako pierwsze choroba dotyka prądkowie odpowiedzialne za kontrolowanie i planowanie ruchów oraz funkcje kognitywne. Najbardziej zmienionymi obszarami prądkowia są: jądro ogoniaste i skorupa, a w regionie zwojów podstawy: gałka biała wewnętrzna i zewnętrzna, jądro niskowzgórzowe i istota czarna. Zmiany w tych obszarach zaburzają funkcjonowanie pętli podstawno-wzgórzowo-korowych, związanych zarówno z funkcjami ruchowymi jak i procesami pamięci oraz dotyczą uszkodzeń drogi bezpośredniej i pośredniej przekazywania impulsów w OUN (Krzysztoń 2016). Dalsza utrata istoty szarej kory mózgowej prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych.

Pomimo 150-letniej historii znajomości objawów choroby nadal nie istnieje leczenie, które mogłoby zatrzymać lub choćby spowolnić proces chorobowy. Stosowane obecnie leczenie objawowe to zindywidualizowana terapia, obejmująca ruchy płasawicze i zaburzenia psychiczne.

Niewielkie i średnio nasilone ruchy płasawicze nie wymagają interwencji farmakologicznej. W przypadku nasilonych i uporczywych ruchów mimowolnych zaleca się stosowanie neuroleptyków atypowych, takich jak: kłozapina, risperidon, kwetiapina i olanzapina (Bonelli i Wenning 2006; Ding i Gadit 2014; Frank i Jankovic 2010;

Melissa i wsp. 2012). Wiadomo, że patofizjologia ruchów mimowolnych w chorobie Huntingtona jest związana z dopaminą, choć powtórzenia trójki nukleotydów CAG implikują również zaburzenia układu glutaminergicznego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, iż częściowi agoniści receptorów dopaminowych wpływają korzystnie na zaburzenia zachowania i wycofanie społeczne, implikując interakcje dopaminy i glutamianu. Dlatego też obecnie prowadzone są badania wykorzystujące arypiprazol jako częściowego agonistę receptorów dopaminergicznych D2, co może mieć niepowtarzalne efekty w leczeniu objawów wytwórczych u chorych z chorobą Huntingtona (Edlinger i wsp. 2013; Wei-Chen i Yuan-Hwa 2008). Jedynym natomiast lekiem zaaprobowanym i oficjalnie uznanym za skuteczny przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków-FDA do leczenia ruchów mimowolnych w płasawicy jest tetrabenazy-na – odwracalny inhibitor pęcherzykowego transportera monoamin VMAT 2, występujący w CUN. Powoduje on zmniejszenie stężenia monoamin, w tym dopaminy, w szczeliny synaptycznej i zakończeniach nerwowych, prowadząc do hipokinezy i zmniejszenia nasilenia objawów płasawicznych. U niektórych pacjentów jednakże doprowadza do pogłębienia objawów depresyjnych i zaostrenia myśli samobójczych, dlatego też stosowanie leku jest ograniczone (Mestre i wsp. 2009).

W leczeniu zaburzeń depresyjnych stosuje się leki z grupy SSRI lub SSRNI. W przypadku wystąpienia lęku, drażliwości lub zaburzeń snu stosuje się również neuroleptyki atypowe, głównie kwetiapinę (Alpay Koroshetz 2006; Higgins DS Jr 2006). Istnieje kilka opisanych w literaturze przypadków zastosowania risperidonu w formie doustnej w dawkach od 2 do 4 mg/dobę u pacjentów z objawami wytwórczymi w przebiegu choroby Huntingtona, u których zaobserwowano całkowite zniesienie objawów psychotycznych, przy niewielkim wpływie na ruchy mimowolne i braku poprawy funkcji kognitywnych (Cankurtaran i wsp. 2006; Jonhston 2011).

Przy narastaniu objawów otępiennych stosuje się leczenie memantyną lub donepezilem z odpowiednio dobraną dietą i rehabilitacją ruchową (Carter i wsp. 2014).

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 36 lat, wykształcenie zawodowe, bezrobotny, został przywieziony wiosną 2003 roku do Izby Przyjęć Szpitala Neuropsychiatrycznego im. Oskara Bielawskiego w Kościanie przez Zespół Ratownictwa Medycznego w asyście policji. Pacjent nie był dotychczas hospitalizowany psychiatrycznie. Od 2000 roku leczył się ambulatoryjnie nieregularnie z powodu zaburzeń depresyjnych po utracie pracy. W wywiadzie rodzinnym podał, że matka zmarła w 1987 roku z powodu choroby Huntingtona, na którą chorowała od 1976 roku. Ojciec pacjenta nie był leczony psychiatrycznie. Zmarł w 1995

roku z powodu choroby serca. Pacjent podał, że ma troje rodzeństwa, dwie siostry i brata, z których żadne nie było leczone psychiatrycznie i nie prezentowało objawów płasawicy. Nikt z czworga rodzeństwa w momencie przyjęcia pacjenta do szpitala nie był diagnozowany w kierunku choroby Huntingtona. Kontakt z pacjentem był trudny. Pacjent był zdezorientowany, silnie pobudzony, prezentował agresję czynną w stosunku do siostry i personelu Pogotowia Ratunkowego. W nastroju zmiennym z tendencją do napięć, tok myślenia przyspieszony, wypowiedzi wielowątkowe z licznymi ześlizgami myślowymi. Wypowiadał urojenia o treści prześladowczej, religijnej, idee nadwartościowe. Zdradzał obecność omamów słuchowych pod postacią rytmicznego „buczenia”. Przeczył myślom i zamiarom samobójczym. Skarżył się na występującą od kilku dni bezsenność. Pacjent nie wyraził zgody na pobyt w szpitalu. Lekarz Izby Przyjęć zdecydował o przyjęciu pacjenta bez jego zgody na oddział męski dozorowany, zgodnie z art. 23 Ustawy o Ochronie Zdrowia Psychicznego. Zastosowano leczenie haloperidolem w dawce do 11 mg/dobę i olanzapiną w dawce 20 mg/dobę. Na oddziale pacjent funkcjonował prawidłowo, choć początkowo był nieadekwatnie pogodny. Doznania psychotyczne ustąpiły po 3 tygodniach leczenia. Po miesiącu hospitalizacji chory został wypisany do domu w stanie poprawy z rozpoznaniem zespołu paranoidalnego, z zaleceniem dalszego leczenia ambulatoryjnego (olanzapina 20 mg/dobę i haloperidol 4mg/dobę) i koniecznością konsultacji w Poradni Genetycznej ze względu na obciążenie rodzinne chorobą Huntingtona.

Wykonane 3 listopada 2003 roku badanie genetyczne w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie wykazało obecność nieprawidłowego fragmentu wskazującego na zwielokrotnienie powtórzeń CAG, nie określając dokładnie ich liczby. Płaszcwicę rozpoznano również u brata pacjenta, obie siostry były zdrowe. Analiza rodowodu w rodzinie matki pacjenta ujawniła obecność rozpoznania u dwóch jej siostr i brata oraz ich matki, czyli babki badanego. Od 2004 roku pacjent pozostawał pod opieką Poradni Neurologicznej ze względu na rozpoznanie choroby Huntingtona z objawami psychotycznymi, ze skąpą prezentacją pozapiramidową, bez ruchów mimowolnych oraz z dyskretnym zespołem dementyjnym. W badaniu neurologicznym u chorego poza spowolnieniem psychoruchowym nie stwierdzono zaburzeń napięcia mięśniowego, objawów patologicznych, ogniskowych ani deliberacyjnych. Nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego.

Latem 2012 roku pacjent został ponownie przywieziony na Izbę Przyjęć Szpitala z powodu agresji okazywanej w stosunku do siostry. Przyznał, że w ostatnim okresie nie pobierał leków regularnie. Przestał wychodzić z domu w obawie przed ludźmi. Wyrażał niechęć w stosunku do pobierania leków. Twierdził, że „lekarz oddziału będzie okazywał mu swoją moc, zwiększając dawki preparatów”. Podczas pobytu na oddziale pacjent

był spokojny, nieco spowolniały psychoruchowo, błady emocjonalnie, w nastroju obojętnym. Przeprowadzone badanie psychologiczne funkcji poznawczych wskazało na obecność organicznych zmian w obrębie CUN o charakterze otępiennym wyrażonych znacznym spadkiem funkcji wykonawczych – analizy i syntezy wzrokowej, spostrzegania wzrokowego, obniżoną pojemnością pamięci operacyjnej, szczególnie w kanale słuchowym. Zwracał uwagę spadek zdolności myślenia przyczynowo-skutkowego oraz fluencji słownej. Zachowane było natomiast odtwarzanie informacji z pamięci dawnej. Po zastosowanym leczeniu w postaci kwetiapiny w dawce 500 mg/dobę i risperidonu w dawce 5 mg/dobę doznania psychotyczne ustąpiły i pacjent został zwolniony do domu w stanie poprawy z zaleceniem kontynuacji leczenia ambulatoryjnego.

Rok później pacjent został ponownie poddany leczeniu w szpitalu w Kościanie. Przywieziono go do Izby Przyjęć z powodu agresji werbalnej w stosunku do siostry. Przyznał, że nie pobiera leków regularnie. Ponownie zaprzestał wychodzenia z domu w obawie przed ludźmi, którzy – jak twierdził – „chcą go zaatakować bagnietem”. Zdradzał również obecność urojeń ksobnych, trucicia. Na oddziale był spokojny, wyizolowany, nie brał udziału w terapii zajęciowej, nie uczestniczył w życiu oddziału. Za zgodą pacjenta ze względu na udokumentowany wcześniejszy brak współpracy zastosowano leczenie risperidonem w formie iniekcji, początkowo w dawce 37,5 mg co 14 dni, następnie w dawce 50 mg co 14 dni. Uzyskano poprawę i zwolniono pacjenta do domu z zaleceniem dalszego leczenia ambulatoryjnego.

W latach 2013–2014 hospitalizowany był trzykrotnie, zawsze z powodu agresji w stosunku do siostry, z którą pacjent mieszka. Iniekcje leku otrzymywał regularnie. Co dwa tygodnie przychodziła do domu pielęgniarzka środowiskowa. Zdecydowano o dołączeniu do leku w formie depot amisulpridu w dawce 400 mg/dobę z dobrym skutkiem.

W 2015 roku pacjent hospitalizowany był dwukrotnie z powodu agresji w stosunku do pielęgniarzki środowiskowej, odmówił przyjęcia leku w formie depot. Na oddziale był niespokojny, agresywny w stosunku do personelu medycznego, kilkakrotnie wymagał użycia przymusu bezpośredniego w postaci pasów bezpieczeństwa na kończyny górne i dolne oraz pasa poprzecznego. Zdecydowano o zmianie dotychczasowego leczenia i wprowadzono haloperidol w formie iniekcji w dawce 100 mg i.m. co 14 dni z dobrym skutkiem. Pacjent został zwolniony do domu w stanie poprawy, bez doznań psychotycznych i przejawów agresji, objęty opieką Zespołu Leczenia Środowiskowego. Wszczęto procedurę ubezwłasnowolnienia całkowitego.

We wrześniu 2015 roku pacjent został przywieziony do Izby Przyjęć Szpitala w Kościanie w asyście policji. Usiłował uderzyć lekarza Zespołu Środowiskowego przy próbie podania mu leku. Negatywny, urojeniowo interpretujący intencje otoczenia. Pomimo zastosowanego

leczenia 100 mg haloperidolu w formie iniekcji, na oddziale nadal był agresywny, kilkakrotnie unieruchamiany pasami bezpieczeństwa. Odmawiał przyjmowania leków w formie doustnej. Nie nawiązywał kontaktu z otoczeniem, na zadawane pytania nie odpowiadał lub wybuchł głośnym śmiechem. Kilkakrotnie odmówił badania funkcji poznawczych. Zaobserwowano ruchy płasawicze obręczy barkowej. Ze względu na brak możliwości podania leków w formie doustnej zdecydowano o podaniu dwóch leków w formie depot, początkowo dołączając do 100 mg haloperidolu *i.m.* risperidon w dawce 25 mg *i.m.* Ostatecznie uzyskano poprawę, stosując haloperidol *i.m.* w dawce 50 mg co 7 dni i risperidon *i.m.* w dawce 50 mg co 14 dni. W wykonanych badaniach laboratoryjnych bez istotnych odchyień: morfologia – RBC: 4,92 mln/ul, HGB: 14,7 g/dl, HCT: 42,8%, MCV: 87 fl, WBC: 7,1 tys./ul, PLT: 283 tys./ul; rozmaz krwi – pałczkowate: 2%, neutrofile: 56%, eozynofile: 3%, limfocyty: 38%, monocyty: 1%; bilirubina – 0,7 mg/dl, kreatynina – 0,8 mg/dl, mocznik 39 mg/dl; profil lipidowy – cholesterol całkowity: 212 mg/dl, HDL: 47 mg/dl, LDL: 136 mg/dl, TG: 147 mg/dl; glukoza – 111 mg/dl; CRP – 1,5 mg/l, GPT – 64 U/l; GOT – 38 U/l. Po 6 miesiącach pacjent w stanie ogólnym dobrym, bez objawów wytwórczych i przejawów agresji i autoagresji został wypisany do domu i objęty dalszym leczeniem przez Zespół Leczenia Środowiskowego.

W roku 2016 pacjent był trzykrotnie hospitalizowany bez swojej zgody, zgodnie z art. 23 UoOZP, z powodu agresji i czynnego oporu przy podawaniu leków w formie iniekcji. Zdradzał zachowania niebezpieczne, uciekał z domu, rzucał się na ulicy pod samochody. W trakcie pobytów niewspółpracujący, nie odpowiadał na pytania lub odpowiadał jedynie skinieniem głowy, nie zgadzał się na przeprowadzenie badań stanu somatycznego. W zachowaniu był bierny. Doznania psychotyczne trudne do oceny. Pomimo zwiększenia dawki haloperidolu do 100 mg *i.m.* co 7 dni, przy jednoczesnym podawaniu risperidonu *i.m.* w dawce 50 mg co 14 dni, nadal okresowo agresywny w stosunku do personelu medycznego i stawiający opór przy próbie podawania preparatów. Ze względu na ciągły brak współpracy oraz zachowania agresywne dołączono trzeci lek LAI (*long-acting injectable*) pod postacią olanzapiny w dawce 405 mg co 30 dni. Nie stwierdzono wystąpienia zespołu poiniekcyjnego. Po 2 miesiącach hospitalizacji zaobserwowano poprawę zachowania pacjenta. Nie stwierdzono objawów ubocznych po podaniu leków w formie depot. W wykonanych badaniach laboratoryjnych bez istotnych odchyień: morfologia – RBC: 4,31 M/ul; HGB: 12,9 g/dl; HCT: 38,7%; WBC: 6,11 K/ul; MCV: 89,7 fl; PLT: 283 K/ul; elektrolity – na w surowicy: 140 mmol/l; K w surowicy: 5,3 mmol/l, Cl w surowicy: 108 mmol/l; kreatynina: 0,7 mg/dl; ALT: 26 U/l, AST: 22U/l; badanie ogólne moczu: barwa żółta, przejrzysty; ciężar właściwy: 1,005, pH: 7,0, białko – ujemne, glukoza – ujemna, ciała ketonowe – ujemne, urobilinogen: 0,2 mg/dl, bilirubina – ujemna, azoty – ujemne, leukocyty – ujemne, erytrocyty – ujemne.

W badaniu neurologicznym płasawicze ruchy w obrębie kończyn górnych, poza tym bez objawów ogniskowych i oponowych. Pacjent został zwolniony i przekazany do dalszego leczenia Zespołowi Leczenia Środowiskowego. Jednocześnie rozpoczęto procedurę umieszczenia pacjenta w Domu Pomocy Społecznej.

Zastosowanie trzech leków przeciwpsychotycznych jednocześnie w formie depot było odpowiedzią na całkowitą i wieloletnią współpracę ze strony pacjenta z jednoczesną próbą opanowania zachowań agresywnych i objawów wytwórczych. Miało również na celu poprawę kontaktu chorego z otoczeniem i stało się metodą z wyboru.

Obecnie pacjent przebywa w Domu Pomocy Społecznej i jest pod opieką psychiatry konsultującego ten ośrodek. Od ponad roku pobiera regularnie zalecane leki. Nie odnotowano dotąd zaburzeń agresywnych ani psychotycznych u omawianego chorego.

### Podsumowanie

Do podstawowych wskazań klinicznych do stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii w postaci LAI zalicza się: niezadowalającą poprawę kliniczną (pogorszenie funkcjonowania poznawczego pomimo ustąpienia objawów wytwórczych, zespół nasilonych objawów rezydualnych, nietolerancja doustnego leczenia, hospitalizacja przekraczająca 30 dni), niezadowalającą poprawę w funkcjonowaniu (niepodjęcie pracy, niepodjęcie nauki, znaczące ograniczenie aktywności społecznej, konflikty w rodzinie), wysokie ryzyko nawrotów – profilaktykę nawrotów (ponowna hospitalizacja w okresie < 12 miesięcy, przerwa w farmakoterapii doustnej trwająca > 2 tygodni, współistnienie znaczących zaburzeń afektywnych, przyjmowanie aktualnie substancji psychoaktywnych i/lub alkoholu, brak efektywnego wsparcia środowiskowego), decyzję pacjenta o leczeniu LAI (Łoza, Murawiec 2015). Leki o przedłużonym działaniu zapewniają stabilny poziom substancji czynnej w organizmie, co daje pewność, iż leczenie przeciwpsychotyczne jest najbardziej skuteczne. Uważa się, że wahania poziomu leku nie sprzyjają utrzymaniu długotrwałej poprawy klinicznej, a więc zwiększają ryzyko pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, w tym nawrotu psychozy lub ryzyka hospitalizacji, zwiększają ryzyko występowania uciążliwych dla chorego objawów ubocznych. Stosowanie LAI to lepsza jego biodostępność i bardziej przewidywalny związek pomiędzy dawką leku a jego poziomem w organizmie (Jarema i wsp. 2015).

Wśród pacjentów z chorobą Huntingtona opisano dotąd pojedyncze przypadki wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dwa z nich dotyczą dołączenia tetrabenazyny do haloperidolu (Mateo i wsp. 1992) oraz tiapridalu (Nozaki i wsp. 2014), a dwa związane są ze stosowaniem olanzapiny (Moreno i wsp. 2012) oraz aripirazolu (Gahr i wsp. 2010). W niniejszym przypadku



haloperidol oraz olanzapina były stosowane w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu.

Powyższy przypadek kliniczny z zastosowaniem trzech leków LAI, bez odchyień w badaniach laboratoryjnych i jakichkolwiek objawów ubocznych w postaci dyskinezy, zespołu parkinsonowskiego czy zespołu poiniekcyjnego, może stanowić początek do dalszych badań w kierunku znalezienia skutecznego leczenia

objawowego we współistniejących objawach psychiatrycznych w chorobie Huntingtona, jak i innych jednostkach chorobowych, w których połączenie leków w formie depot mogłoby być korzystne dla pacjenta. Należy jednak zaznaczyć, że lekarz stosując lek lub jego postać poza wskazaniami zapisanymi w charakterystyce produktu leczniczego bierze odpowiedzialność za ewentualne powikłania. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and with the Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MMK 70%, APO 30%.

## References / Piśmiennictwo

- Alpay M, Koroshetz WJ. Quetiapine in the treatment of behavioural disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics*. 2006; 47(1): 70–72.
- Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12(21): 2701–2720.
- Carter RL, Chen Y, Kunkanjanawan T, Xu Y, Moran SP, Putkhao K *et al*. Reversal of cellular phenotypes in neural cells derived from Huntington's disease monkey-induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2014 Oct 14; 3(4): 585–593.
- Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Cakir A. Clinical experience with risperidone and memantine in the treatment of Huntington's disease. *Journal of the National Medical Association* 2006; 98(8): 1353–1355.
- Craufurd D, Thompson J, Snowden J. Behavioural changes in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2001; 14: 219–226.
- Ding J, Gadit AM. Psychosis with Huntington's disease: role of antipsychotic medications. *BMJ Case Reports* 2014. pii: bcr2013202625. DOI:10.1136/bcr-2013-202625.
- Dudek D, Siwek M, Grabski B. Zaburzenia psychiczne w neurologii. *Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań* 2009.
- Edlinger M, Seppi K, Fleischhacker W, Hofer A. Treatment of psychotic and behavioural symptoms with clozapine, aripiprazole, and reboxetine in a patient with Huntington's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Jul; 28(4): 214–216.
- Frank S., Jankovic J. Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. *Drugs* 2010; 70(5): 561–571.
- Higgins DS Jr. Huntingtons Disease. *Current Treatment Options in Neurology* 2006; 8(3): 236–244.
- Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J, Bienkowski P, Rybakowski J. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. *Psychiatria Polska* 2015; 49(2): 225–241.
- Jonhston TG. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms. *International Clinical Psychopharmacology* 2011; 26(2): 114–119.
- Killoran A, Biglan KM. Therapeutics in Huntingtons Disease. *Current Treatment Options in Neurology* 2012; 14(2): 137–149.
- Łoza B, Murawiec S. Leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii – nowe standardy terapii. *Psychiatria* 2015; 12(3): 119–127.
- Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD006456.
- Nicewicz B, Pełka-Wysiecka J. Neuropsychiatryczne aspekty choroby Huntingtona-opis przypadku. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17(1): 89–92.
- Melissa J, Armstrong, Janis M Miyasaki. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 79: 597–603.
- Wei-Chen L, Yuan-Hwa C. Aripiprazole Effects on Psychosis and Chorea in a Patient With Huntington's Disease. *The American Journal of Psychiatry* 2008; 165(9): 1207–1208.
- Wright P, Stern J, Phelan M, Rybakowski J, Rybakowski F. *Sedno Psychiatria, Elsevier Urban & Partner, Wrocław* 2008.

