

Eighteen-year patient observation with very early onset of bipolar disorder

Osiemnastoletnia obserwacja pacjenta z rozpoznaniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego o bardzo wczesnym początku

Agnieszka Słopeń

ABSTRACT

A clinical picture of bipolar affective disorders in children and adolescents is variable and dependent on the specificity of developmental age. From diagnostic and therapeutic point, especially difficult are cases with the pre-pubertal onset. In the article, a case report of 18-year observation of male patient with the onset of bipolar affective disorder at 11 years of age is presented. This very

early pre-pubertal onset of the illness was manifested with rapid cycling, depressive episode with psychotic symptoms and the classic symptoms of mania. The use of lithium carbonate appeared effective and safe. Lithium was used for two years in combination with valproates, and in following years as monotherapy. In recent two years, due to depressive episodes of moderate intensity, the patients also received fluoxetine on periodic basis. No adverse effects of the treatment were observed.



Received 21.12.2019

Accepted 21.12.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

KEYWORDS

- child and adolescents
- bipolar affective disorder
- lithium

SŁOWA KLUCZOWE

- dzieci i młodzież
- choroba afektywna dwubiegunowa
- lit

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Słopeń

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland

tel.: +48 61 849 15 31; fax: +48 61 848 03 92

email: agaslopien@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Obraz kliniczny zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u dzieci i młodzieży jest zróżnicowany oraz uwarunkowany specyfiką wieku rozwojowego. Szczególnie dużo trudności diagnostycznych i terapeutycznych sprawiają przypadki rozpoczynające się w wieku przedpokwitaniowym. W pracy przedstawiono opis osiemnastoletniej obserwacji przypadku pacjenta, u którego objawy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych rozpoczęły się w 11. roku życia. Bardzo wczesny początek objawów, przed okresem pokwitania, związany był z szybką zmianą faz, epizodem depresji z objawami psychotycznymi i klasycznymi objawami manii. Skuteczny, a jednocześnie bezpieczny okazał się węglan litu, który przez pierwsze dwa lata po zachorowaniu pacjenta stosowany był w skojarzeniu z solami kwasu walproinowego, a w kolejnych latach w monoterapii. Przez ostatnie dwa lata, z powodu epizodów depresyjnych o umiarkowanym nasileniu, pacjent okresowo zażywał fluoksetynę. Nie stwierdzono istotnych skutków ubocznych stosowanego leczenia.

Introduction

First description of bipolar affective disorder (BPAD) in children was presented by Kraepelin in 1921. Currently, we diagnose BPAD in the developmental period on the basis of the same DSM-5 and ICD-10 classification criteria as in adults. The only difference is in the mood in the course of a depressive episode because children and adolescents are more likely to feel irritated than sad. Despite the same criteria of diagnosis in young people more often than in adults, we observe the following: incomplete symptoms of mania and depression, we diagnose bipolar II disorder or cyclothymia, the disorder runs with rapid phase change (about 81% of patients) and the prognosis is worse (Geller *et al.* 2000, Holtzman *et al.* 2015). In BPAD, children and adolescents are burdened with a high risk of suicide of up to 20% (Brent *et al.* 1994).

Many authors emphasise that the diagnosis of BPAD before puberty is questionable or even impossible because manic episodes at this age are very rare (Goldstein *et al.* 2017). However, Goodwin and Jamison (1990) indicated that the risk of developing BPAD below the age of 10 is about 0.5% and in the following years, it increases to about 2.5% (Merikangas *et al.* 2012). The first symptoms of BPAD often start before adulthood (Perlis *et al.* 2004). Early onset of the disorder happens when its first symptoms appear before 18 years of age. When a disorder occurs before the age of 13, we call it a very early onset. This early onset of symptoms is more common in boys (Propper *et al.* 2015). In boys, the disease often begins with a manic phase; while in girls, it starts with a depressive episode. In 30% of children and adolescents with an episode of depression in medical history, and 80% with the onset of the disorder before 12 years of age, BPAD is diagnosed in later years.

In the course of a depressive episode in pre-school and younger school age, we usually find many psychosomatic symptoms. However, above the age of 15, its manifestation is most often similar to depression in adults. However, in young people, mood swings are sometimes limited to irritability and defiance. In the course of a manic episode in children, elevated mood, racing thoughts, and psychomotor agitation are described, and the symptoms are quite variable and last for a short time. Reckless behaviour is usually limited to fights, neglecting school, dangerous games, or inappropriate sexual activity (e.g. touching other people's intimate parts). Psychotic symptoms in adolescents occur more often than in adults, and that includes hallucinations unrelated to mood, significant thought disorders, significant impairment of functioning, and mixed episodes.

Case study

The boy, P.J., was born from a fourth pregnancy. The patient's mother was not ill during pregnancy and did not

take any medication. The birth was completed at 38 weeks of gestation by Caesarean section due to threat to life of the foetus (loss of heart rate). The birth weight of the child was 3,350 g and the Apgar score was 6 in the 1st min., 7 in the 3rd min., and 9 in the 5th min. The boy's development was correct; he adapted well in kindergarten and school. No educational problems or impairment in social functioning were found. The boy up to the age of 8 often suffered from upper respiratory tract inflammation. In the following years, there were no chronic diseases, convulsions, tics, or bed-wetting. During adulthood, the patient occasionally consumed alcohol; other psychoactive substances were not used.

The mother of the patient had a depressive episode after the death of her twin brother. Her sister suffered from paranoid schizophrenia.

According to the information obtained from parents, the boy suffered from fears and anxiety for 2 weeks while in the 2nd grade (8 years old); he did not want to go to school, was afraid that something bad would happen to his mother, and he often cried. The symptoms resolved without treatment.

Mood swings that initially lasted for several days and later on for 1–2 weeks started in the fifth grade (10.5 years old). Once the patient was more talkative than usual, he was disruptive in class, walked around the classroom, quickly acquired new knowledge, was full of energy, self-confident, and had many ideas; however, he strongly reacted to the comments of others. After a few days, he cried, was anxious and afraid, but often could not give a reason. He worried that he would not manage at school and could not concentrate. He admitted that he did not understand what he was reading and what someone else was saying to him; his grades at school deteriorated significantly. He would not let his mother go out; he was afraid to be alone and did not want to sleep alone. Periodically, there were eating and sleep disorders. Due to frequent changes in the boy's functioning, the parents reported to a psychiatrist in an outpatient setting a few months before hospitalisation (11 years old).

The boy was being given flupentixol dihydrochloride and sulpiride. According to the family and the patient, mood swings increased significantly. For that reason, the patient was referred to the Department of Child and Adolescent Psychiatry of the Poznań University of Medical Sciences, where he stayed for 5 months.

At the beginning of the hospitalisation, the patient was in a deeply lowered mood; his emotional responses were poorly modulated. He said he was afraid of the darkness and the ghost of his uncle who had died two years before. He was afraid that he would not manage at school; that something would happen to his parents and siblings. The patient had a slow train of thought. He said he had difficulties in "collecting his thoughts;" he did not always understand what someone was saying to him. He had the impression that his internal organs were stopping

functioning; his legs were getting thicker because urine was running down to them (although he knew it was anatomically impossible). The patient said he had the impression that his behaviour was destroying nature. He had many doubts, e.g. whether to go to the toilet or not, whether to eat or not. He explained that it was because he did not know if he deserved it, and, actually, why he should even do it. He did not remember whether or not he performed a particular action. He felt guilty because of that; he was afraid that he let everyone down. He reported suicidal thoughts and plans. He said he wanted to hang himself or slit his wrists. He was very afraid of his thoughts and plans; he said he did not understand them and he did not know why they appeared. He said that sometimes he heard some sounds louder than before. He was afraid he had a serious somatic illness and reported pain in various body parts. His drive was slowed down. He did not establish any relationships with his peers; he isolated himself. He talked to adults more often, telling them about his ailments. At that time, the patient also had a decreased appetite. He reported a sleep disorder – used to wake up at 4 a.m. and could not fall asleep again.

After about 2 weeks, there was a change of mood. The patient was in an elevated mood; his emotional responses were vivid, sometimes inadequate. The train of thought accelerated. He said he had a lot of energy, a lot of ideas, a lot of abilities, and broad capabilities. He claimed that he had a great concentration, excellent memory and therefore he manages very well at school, so he does not have to learn. He said he had a lot of strength and was not worried about anything. He thought he was better than the others at school; he was talkative, overly lively, and self-confident. He would take various items from his peers, including mobile phones, and send texts to his siblings (according to his parents, he had never behaved that way before). He claimed to have several relationships with much older female colleagues. His drive was increased. The boy was disobedient, often unresponsive to remarks, and periodically aggressive verbally and physically towards others. The patient was not critical of his behaviour. He had an intense appetite and slept 3–4 hours a day. He did not feel tired. During several months of hospitalisation, his mood changed many times and his depressive, hypomanic or manic symptoms lasted from several days to a maximum of 2 weeks.

No abnormalities were found in the physical and neurological examination of the eye fundus and laboratory tests, including tests of the thyroid hormones. The evaluation of puberty according to the Tanner scale on admission was 0 points. In the CT scan of the head, carried out without the contrast agent, a not dilated and not displaced ventricular system was found. The subarachnoid spaces were slightly segmentally dilated at the frontal lobes. A dilated cisterna magna was observed infratentorially. There were no focal lesions in the brain tissue. There were minor abnormalities in the EEG record. The

basic activity was an alpha wave of frequency 10 Hz and amplitude of 50–100 μ V and beta, properly spatially differentiated. Groups of sharp waves with 150–200 μ V voltage and single medium-voltage theta waves appeared in the leads from posterior areas of the brain and temporal regions. The attenuation response was visible. The above mentioned abnormalities intensified after HV. Rb did not affect the record. The development of the patient's intelligence was at an average level. The results were similar in verbal and non-verbal terms.

During the first 2 years of hospitalisation in the clinic, the following were observed: 4 times 2–3 week episodes of severe depression; 2 times 3 weeks of manic episodes; 2 times the hypomanic episodes; 5 times episodes of mild depression. Initially, the periods of balanced mood lasted from 2–3 days to 2–3 weeks, only at the end of the first observation period a 3-month full remission of symptoms was observed once.

Due to a severe episode of depression, the patient received moclobemide – in the first episode up to 225 mg/day, then up to 150 mg/day. No side effects were observed. During the manic episode neuroleptics were used, i.e. perazine up to 100 mg/day (side effects: drowsiness, increased appetite), olanzapine up to 10 mg/day (side effects: increased appetite, weight gain of about 8 kg). Normothymic drugs were included since the beginning of the treatment. Initially, the patient received only sodium valproate up to 900 mg/day (average level after 1.5 years: 57.8 μ g/ml; side effects: slight increase in ALT and AST at an early stage of treatment). After 7 months of observation, due to insufficient mood stabilisation, lamotrigine was additionally included in the dose up to 150 mg/day. The patient developed leukopenia 2.0 G/l and significantly intensified allergic skin lesions, which were most probably associated with its use (at that time, due to pharyngitis, the patient additionally took antibiotics). Lamotrigine was discontinued and lithium carbonate was added to valproic acid up to 750 mg/day (average level after 7 months: 0.65 mmol/l; side effects: slight tremor in the fingers). During 7 months of combined administration, three mild episodes of depression were observed (no additional antidepressants were used). No periods of elevated mood were observed.

During the next 4 years (2005–2008), the patient once a year, at different periods of the year, suffered with two-week periods of low mood and problems with concentration of attention. The patient reported that he was “lost in thoughts,” but it did not significantly affect his functioning. At the time, he was still receiving lithium carbonate up to 750 mg/day (average concentration of the drug in the blood: 0.59 mmol/l) and sodium valproate 900 mg/day (average concentration of the drug in the blood: 52.8 μ g/ml).

The next 2 years (2009–2010) brought full remission of symptoms; so, together with the patient, it was decided to phase out sodium valproate. The patient received only

lithium carbonate at a dose of 1000 mg per day (average concentration of the drug in the blood: 0.57 mmol/l).

After the next 3 (2011–2013) years of full remission of symptoms, the patient started to report dysuria. After urological and andrological consultation, urine cultures, cystoscopy, and biopsy were performed, but no cause of symptoms was found. It was hypothesised that the cause of the reported ailments might be the long-term use of lithium carbonate. For that reason, sodium valproate was gradually re-introduced and lithium carbonate was discontinued. However, the reported ailments did not go away. After about 10 months of using sodium valproate only, the patient reported a significantly depressed mood, morbid thoughts, sleep and appetite disorders, which significantly affected his functioning and made it impossible for him to work. When lithium carbonate was re-introduced, the symptoms disappeared within a few weeks.

In the next 5 years (2014–2017), several depressive episodes of slight intensity were observed, which did not affect the patient's functioning and dosage of the drug.

In the last 2 years of observation, there were two moderate depressive episodes lasting 8–10 weeks during which the patient was unable to perform his employment duties. It was therefore decided to include fluoxetine at a dose of 20 mg per day, which was used for the next 6 months.

During the whole observation period basic laboratory tests (morphology, ALT, AspAT, bilirubin, creatinine, glucose, Na, K), tests of thyroid hormones (TSH, fT3, fT4) and ECG were regularly performed. After a few years of observation, antithyroid antibodies tests and echocardiography were also performed. The results of all the tests carried out showed no deviations.

Throughout the years of observation, the patient was subordinate, with full insight into the disease, aware of the need to take medication and possible side effects.

Summary

The onset of BPAD and the occurrence of psychotic symptoms during a depressive or manic episode before puberty is very rare. The clinical picture, especially during depression, was more similar to that of adolescents or adults. The periods with the highest intensity of symptoms and the course with rapid phase change occurred during the first two years of observation. During adolescence and in adulthood, episodes of depressed mood appeared, of mild or moderate intensity, usually slightly affecting the patient's functioning. No significant side effects were observed during the whole observation period.

The most common medication used in children and adolescents for mood balancing in the course of BPAD are valproic acid salts. Lithium is currently accepted for the treatment of BPAD in adolescents over 12 years old by most institutions, including Food and Drug Administration and

European Medicine Agency. In the population of paediatric patients, the FDA recommends lithium for the treatment of acute symptoms of mania and mood stabilisation, while in the UK only for the treatment of mania (Goodwin *et al.* 2016). There are still many uncertainties regarding the treatment of BPAD in children and adolescents. Most of them use polypharmacy, only 2% receive lithium in monotherapy (Dusetzina *et al.* 2012).

Although studies using placebo and double-blind tests showed the efficacy of lithium in younger people, there is still little information on the results of its long-term use in this age group (Findling *et al.* 2015; Pisano *et al.* 2019). Strober *et al.* (1990) described 37 teenagers with diagnosed BPAD, treated with lithium, who had been observed for 18 months. In 21 patients (56.8%), relapse was observed. It happened 3 times more often in patients who had previously stopped using lithium. Findling *et al.* (2005) compared the efficacy of lithium and valproic acid used for 76 weeks in young people with BPAD, finding no differences between them in preventing relapse. In turn, Masi *et al.* (2018) conducted a naturalistic study of children and adolescents aged 12–18 who meet the BPAD criteria according to DSM-5 classification. The assessment was made at the beginning of the study, after 4 and 8 months. The patients receiving other pharmacotherapy were not excluded from the study, provided that 4 weeks prior to including lithium in the treatment and during the study the doses were constant. Out of 45 patients qualified for the study, 15 were excluded due to their clinical condition requiring additional drugs. In case of 30 other patients, the observation had been carried out for 8 months (18 boys, average age 14.2 ± 2.1). The average dose of lithium carbonate used was 843 ± 176 mg and its average concentration in blood was 0.69 ± 0.2 mmol/l. Anxiety disorders were diagnosed in 17 patients (56.7%), oppositional defiant disorders in 14 (46.7%), and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in 12 (40%). 17 patients received additionally atypical antipsychotics, 4 valproic acid, 2 fluoxetine, and 16 participated in psychotherapy. In all patients, a significant improvement in mental condition was observed after the first 4 months of using lithium. None of the patients had a relapse of symptoms during the study and the observed side effects did not require discontinuation of the drug. Among them, the following were reported: gastrointestinal disorders, drowsiness, tremor, slight weight gain.

Amerio *et al.* (2018) in a systematic review of the literature demonstrated the effectiveness of lithium in treating and preventing acute manic and mixed episodes. Efficacy was found both in monotherapy and in combination with antipsychotics. Higher efficacy was demonstrated in the treatment of manic episodes without psychotic symptoms and in the absence of co-occurrence of ADHD. Teenagers responded to treatment better than children before puberty period. Relatively low efficacy in children and adolescents was demonstrated in the treatment of

depression in the course of BPAD. Lithium also showed high safety of use in children and adolescents. However, patients taking lithium 10–20 years are burdened with a higher risk of kidney dysfunction associated with slowly progressing chronic nephritis.

In a recent American multicentre research involving 413 children aged 7–17, lithium was compared with other normothymic drugs. It was shown that in those taking lithium, the number of suicide attempts significantly

decreased; there was a decrease in symptoms of depression and aggression, and societal functioning improved (Hafeman *et al.* 2019).

The case study presented above indicates the possibility of clear symptoms of BPAD in children before puberty. The clinical picture and course of the disorder in children may be similar to the symptoms appearing in adolescents and adults. Using lithium carbonate can be both effective and safe. ■

Wstęp

Pierwszy opis choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) u dzieci przedstawił Kraepelin w 1921 roku. Obecnie ChAD w okresie rozwojowym rozpoznajemy na podstawie tych samych co u dorosłych kryteriów klasyfikacji DSM-5 oraz ICD-10. Różnica dotyczy jedynie nastroju w przebiegu epizodu depresyjnego, ponieważ u dzieci i młodzieży częściej pojawia się drażliwość zamiast smutku. Mimo tych samych kryteriów rozpoznania u młodych osób częściej niż u dorosłych obserwuje się niepełne objawy manii i depresji, rozpoznaje ChAD typu II lub cyklotymię, zaburzenie przebiega z szybką zmianą faz (ok. 81% pacjentów), a rokowanie jest gorsze (Geller i wsp. 2000, Holtzman i wsp. 2015). W przypadku ChAD u dzieci i młodzieży istnieje duże ryzyko samobójstw, wynoszące nawet 20% (Brent i wsp., 1994).

Wielu autorów podkreśla, że rozpoznanie ChAD przed okresem dojrzewania jest dyskusyjne lub wręcz niemożliwe, ponieważ epizody maniakalne w tym wieku są bardzo rzadkie (Goldstein i wsp. 2017). Jednak już Goodwin i Jamison (1990) wskazywali, że ryzyko zachorowania na ChAD poniżej 10. roku życia wynosi około 0,5%, a w kolejnych latach wzrasta do około 2,0% (Merikangas i wsp. 2012). Pierwsze objawy ChAD często rozpoczynają się przed okresem dorosłości (Perlis i wsp. 2004). O wczesnym początku zaburzenia (*early onset*) mówi się, gdy jego pierwsze objawy pojawią się przed 18. rokiem życia. Z kolei, gdy zaburzenie wystąpi przed 13. rokiem życia, to taki początek określa się jako bardzo wczesny (*very early onset*). Tak wczesne wystąpienie objawów obserwuje się częściej u chłopców (Propper i wsp. 2015). U nich też choroba często rozpoczyna się fazą maniakalną, natomiast u dziewcząt – epizodem depresyjnym. U 30% dzieci i młodzieży z epizodem depresji w wywiadzie, w tym u 80% z początkiem zaburzenia przed 12. rokiem życia, w późniejszych latach stwierdzamy ChAD.

W przebiegu epizodu depresyjnego w wieku przedszkolnym i młodszym szkolnym stwierdza się zwykle wiele objawów psychosomatycznych, natomiast powyżej 15. roku życia jej obraz zbliżony jest najczęściej do depresji występującej u osób dorosłych. Jednak u młodzieży

zmiany nastroju bywają ograniczone do drażliwości i buntowniczości. W przebiegu epizodu maniakalnego u dzieci opisuje się podwyższony nastrój, gonitwę myśli, zwiększony napęd psychoruchowy, a objawy są dość zmiennie i trwają krótko. Zachowania nierozważne ograniczone są zazwyczaj do bójek, zaniedbań szkolnych, niebezpiecznych zabaw, niestosownej aktywności seksualnej (np. dotykania miejsc intymnych innych osób). U młodzieży częściej niż u osób dorosłych występują objawy psychotyczne, w tym omamy niezwiązane z nastrojem, znaczne zaburzenia myślenia, istotne pogorszenie funkcjonowania oraz epizody mieszane.

Opis przypadku

Chłopiec PJ urodził się z ciążą IV. Matka pacjenta w czasie ciąży nie chorowała i nie stosowała żadnych leków. Poród ukończono o czasie w 38. tygodniu ciąży cięciem cesarskim z powodu zagrożenia życia płodu (zanik tętna). Masa urodzeniowa dziecka wynosiła 3350 g, a punktacja w skali Apgar w 1. min – 6, w 3. min – 7, a w 5. min – 9. Rozwój chłopca był prawidłowy, w przedszkolu oraz szkole adaptował się dobrze. Nie stwierdzano problemów edukacyjnych oraz zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym. Chłopiec do 8. roku życia często chorował na zapalenie górnych dróg oddechowych. W kolejnych latach nie stwierdzono chorób przewlekłych, drgawek, tików, moczenia nocnego. W okresie dorosłości alkohol spożywał okazjonalnie, innych substancji psychoaktywnych nie stosował.

Matka pacjenta po śmierci swojego brata bliźniaka przeżyła epizod depresyjny. Jej siostra chorowała na schizofrenię paranoidalną.

Z informacji uzyskanych od rodziców wynikało, że chłopiec w 2 klasie (8. r.ż.) przez 2 tygodnie był wylękniony, nie chciał chodzić do szkoły, bał się, że coś złego stanie się jego mamie, często płakał. Objawy ustąpiły bez leczenia.

W 5 klasie (10,5 r.ż.) występowały początkowo kilkudniowe, następnie 1–2-tygodniowe okresy zmiennego samopoczucia. Raz pacjent był bardziej gadatliwy niż

zwykle, przeszkadzał na lekcji, chodził po klasie, szybko zapamiętywał materiał szkolny, był energiczny, pewny siebie, miał wiele pomysłów, jednak reagował na uwagi innych osób. Po kilku dniach był płaczący, niespokojny, bał się, jednak często nie potrafił podać przyczyny, martwił się, że sobie nie poradzi w szkole, nie mógł się skoncentrować, mówił, że nie rozumie, co czyta i co ktoś inny do niego mówi, znacznie pogorszyły się jego oceny w szkole. Nie pozwalał mamie wychodzić z domu, bał się zostać sam, nie chciał sam spać. Okresowo występowały u niego zaburzenia apetytu i snu. Ze względu na częste zmiany funkcjonowania chłopca rodzice kilka miesięcy przed hospitalizacją (11. r.ż.) zgłosili się ambulatoryjnie do psychiatrii. Chłopiec otrzymywał flupentixol dihydrochloride, sulpiryde. Według rodziny i pacjenta wahania nastroju znacznie się nasiliły. Z tego powodu pacjent został skierowany do Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie przebywał przez 5 miesięcy.

Na początku hospitalizacji pacjent był w głęboko obniżonym nastroju, jego reakcje emocjonalne były słabo modulowane. Podawał, że boi się ciemności, ducha swojego zmarłego dwa lata wcześniej wujka. Obawiał się, że nie poradzi sobie w szkole, że coś stanie się jego rodzicom i rodzeństwu. Pacjent miał zwolniony tok myślenia. Podawał, że ma trudności z „zebraniem myśli”, nie zawsze rozumiał, co ktoś mówi do niego. Miał wrażenie, że jego narządy wewnętrzne przestają działać, nogi stają się grubsze, ponieważ spływa do nich mocz (choć wiedział, że jest to anatomicznie niemożliwe). Pacjent mówił, że ma wrażenie, że swoim zachowaniem powoduje zniszczenie przyrody. Miał wiele wątpliwości, np. czy iść do toalety czy nie, czy jeść czy jednak nie. Wyjaśniał, iż to dlatego, że nie wie, czy na to zasługuje, a tak właściwie po co ma to robić. Nie pamiętał, czy wykonał jakąś czynność czy nie. Z tego powodu miał poczucie winy, obawiał się, że wszystkich zawiódł. Zgłaszał myśli i plany samobójcze. Mówił, że chciałby powiesić się lub podciąć sobie żyły. Bardzo bał się swoich myśli i planów, mówił, że ich nie rozumie, nie wie, dlaczego się pojawiają. Podawał, że czasami słyszy jakieś dźwięki głośniejsze niż wcześniej. Bał się, że jest poważnie chory somatycznie, zgłaszał dolegliwości bólowe w różnych okolicach ciała. Jego napęd był zwolniony. Nie nawiązywał relacji z rówieśnikami, izolował się. Częściej rozmawiał z dorosłymi, opowiadał o swoich dolegliwościach. W tym czasie pacjent miał również obniżone łaknienie. Zgłaszał zaburzenia snu, przebudzał się o 4 nad ranem i nie mógł ponownie zasnąć.

Po około 2 tygodniach nastąpiła zmiana samopoczucia. Pacjent był w podwyższonym nastroju, jego reakcje emocjonalne były żywe, momentami niedostosowane, tok myślenia przyspieszony. Podawał, że ma dużo energii, wiele pomysłów, wiele zdolności i znaczne możliwości. Twierdził, że ma świetną koncentrację, wspaniałą pamięć i przez to bardzo dobrze radzi sobie w szkole, więc nie musi się uczyć. Mówił, że ma dużo

siły i już niczym się nie martwi. Uważał, że jest lepszy od innych w szkole, był wielomówny, nadmiernie ożywiony, pewny siebie. Zabierał rówieśnikom różne przedmioty, m.in. telefon komórkowy i wysyłał SMS-y do rodzeństwa (według rodziców nigdy wcześniej nie zachowywał się w ten sposób). Twierdził, że ma kilka związków ze znacznie starszymi koleżankami. Jego napęd był wzmożony. Chłopiec był niepodporządkowany, często nie reagował na uwagi, a okresowo był agresywny słownie i czynnie w stosunku do innych. Pacjent nie był krytyczny w stosunku do swojego zachowania. Miał wzmożone łaknienie, spał 3–4 godziny w ciągu doby. Nie odczuwał zmęczenia. W czasie kilkumiesięcznej hospitalizacji jego nastrój zmieniał się wielokrotnie, a objawy depresyjne, hipomaniakalne lub maniakalne trwały od kilku dni do maksymalnie 2 tygodni.

W badaniu przedmiotowym, neurologicznym, dna oczu, badaniach laboratoryjnych, w tym hormonów tarczycy, nie stwierdzano odchyleń. Ocena dojrzwania płciowego według Tannera w chwili przyjęcia wynosiła 0 punktów. W badaniu TK głowy, wykonanym bez podania środka cieniującego, stwierdzono nieposzerzony i nieprzemieszczony układ komorowy. Przestrzenie podpajęczynówkowe były dyskretnie odcinkowo poszerzone na wysokości płatów czołowych. Podnamiotowo widoczny był poszerzony zbiornik wielki mózdzku. Zmian ogniskowych w tkance mózgowej nie stwierdzano. W zapisie EEG występowały niewielkie zmiany. Czynność podstawową stanowiły fale alfa o częstotliwości 10c/s i amplitudzie 50–100 μV oraz beta, prawidłowo zróżnicowane przestrzennie. W odprowadzeniach z okolic tylnych mózgu i skroniowych pojawiały się grupy fal ostrych o napięciu 150–200 μV i pojedyncze średnionapięciowe fale theta. Reakcja zatrzymania była wyrażona. Powyższe zmiany nasilały się po HV. Rb był bez wpływu na zapis. Rozwój inteligencji pacjenta kształtował się na przeciętnym poziomie. Wyniki w zakresie słownym i bezsłownym były zbliżone.

W ciągu pierwszych 2 lat obserwacji po hospitalizacji w klinice u pacjenta wystąpiły:

- 4-krotnie 2–3-tygodniowe epizody ciężkiej depresji,
- 2-krotnie 3-tygodniowe epizody maniakalne,
- 2 razy epizody hipomaniakalne,
- 5-krotnie epizody łagodnej depresji.

Początkowo okresy wyrównanego nastroju trwały od 2–3 dni do 2–3 tygodni, dopiero pod koniec pierwszego okresu obserwacji raz obserwowano 3-miesięczną pełną remisję objawów.

Z powodu ciężkiego epizodu depresji pacjent otrzymywał moklobemid, w pierwszym epizodzie do 225 mg/dobę, następnie do 150 mg/dobę. Nie obserwowano objawów ubocznych. W czasie epizodu maniakalnego stosowano neuroleptyki: perazyne do 100 mg/dobę (objawy uboczne: senność, wzmożone łaknienie), olanzapinę do 10 mg/dobę (objawy uboczne: wzmożone łaknienie, przyrost masy ciała o ok. 8 kg). Od początku leczenia

włączono leki normotymiczne. Początkowo pacjent otrzymał wyłącznie walproinian sodu do 900 mg/dobę (średni poziom po 1,5 roku: 57,8 µg/ml; objawy uboczne: nieznaczne podwyższenie ALAT i AST na wczesnym etapie leczenia). Po 7-miesięcznej obserwacji, z powodu niedostatecznej stabilizacji nastroju, włączono dodatkowo lamotryginę do 150 mg/dobę. Wystąpiła leukopenia 2,0 g/l oraz znacznie nasilone alergiczne zmiany skórne, które najprawdopodobniej związane były z jej stosowaniem (w tym czasie z powodu zapalenia gardła pacjent dodatkowo zażywał antybiotyki). Odstawiono lamotryginę i do kwasu walproinowego dodano węglan litu do 750 mg/dobę (średni poziom po 7 miesiącach: 0,65 mmol/l; objawy uboczne: nieznaczne drżenie palców dłoni). W czasie 7 miesięcy stosowania terapii skojarzonej obserwowano trzy razy epizody depresji łagodnej (nie stosowano dodatkowo leków przeciwdepresyjnych). Nie obserwowano okresów podwyższonego nastroju.

W ciągu kolejnych 4 lat (2005–2008) u pacjenta raz w roku, w różnych jego porach, pojawiały się 2-tygodniowe okresy płytko obniżonego nastroju, problemów w koncentracji uwagi, pacjent zgłaszał, że był „zamyślny”, jednak nie wpłynęło to znacznie na jego funkcjonowanie. W tym czasie otrzymywał nadal węglan litu do 750 mg/dobę (średnie stężenie leku we krwi: 0,59 mmol/l) oraz walproinian sodu w dawce 900 mg/dobę (średnie stężenie leku we krwi: 52,8 µg/ml).

Kolejne 2 lata (2009–2010) przyniosły pełną remisję objawów, dlatego wspólnie z pacjentem podjęto decyzję o stopniowym odstawieniu walproinianu sodu. Pacjent otrzymywał wyłącznie węglan litu w dawce 1000 mg na dobę (średnie stężenie leku we krwi: 0,57 mmol/l).

Po następnych 3 latach (2011–2013) pełnej remisji objawów pacjent zaczął zgłaszać problemy dyzuryczne. Po konsultacji urologicznej i andrologicznej wykonano m.in. posiew moczu, cystoskopię, biopsję, jednak nie znaleziono przyczyny objawów. Postawiono hipotezę, że, być może, przyczyną zgłaszanych dolegliwości jest wieloletnie stosowanie węglanu litu. Z tego powodu stopniowo włączono ponownie walproinian sodu i odstawiono węglan litu. Jednak zgłaszane dolegliwości nie ustąpiły. Po około 10 miesiącach stosowania wyłącznie walproinianu sodu pacjent zgłaszał istotne obniżenie nastroju, myśli rezygnacyjne, zaburzenia snu i apetytu, co znacznie wpłynęło na jego funkcjonowanie i uniemożliwiło wykonywanie pracy zarobkowej. Po ponownym włączeniu węglanu litu objawy ustąpiły w ciągu kilku tygodni.

W kolejnych 5 latach (2014–2017) kilkakrotnie obserwowano u pacjenta epizody depresyjne o nieznacznym nasileniu, które nie wpływały na zmianę jego funkcjonowania oraz dawkowanie leku.

W ostatnich 2 latach obserwacji dwukrotnie pojawiły się epizody depresyjne o umiarkowanym nasileniu trwające 8–10 tygodni, w czasie których pacjent był niezdolny do wykonywania obowiązków związanych z zatrudnieniem. W podjęto w związku z tym decyzję o włączeniu

fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę, którą stosowano przez kolejne 6 miesięcy.

W czasie całego okresu obserwacji regularnie wykonywano podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, ALAT, AspAT, bilirubina, kreatynina, glukoza, Na, K), hormonów tarczycy (TSH, fT3, fT4) oraz EKG. Po kilku latach obserwacji wykonano również badania przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz badanie echokardiograficzne. Wyniki wszystkich przeprowadzonych badań nie wykazały odchyłań.

Przez wszystkie lata obserwacji pacjent był podporządkowany, z pełnym wglądem w chorobę, świadomością konieczności zażywania leków, możliwych skutków ubocznych.

Podsumowanie

Początek ChAD oraz występowanie objawów psychiatrycznych w czasie epizodu depresyjnego lub maniakalnego przed okresem dojrzenia jest bardzo rzadkie. Obraz kliniczny, szczególnie w czasie depresji, był bardziej zbliżony do pojawiającego się u młodzieży lub osób dorosłych. Okresy o największym nasileniu objawów oraz przebieg z szybką zmianą faz występowały w ciągu pierwszych dwóch lat obserwacji. W czasie dojrzenia oraz w dorosłości pojawiały się epizody obniżonego nastroju o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, najczęściej nieznacznie wpływając na funkcjonowanie pacjenta. Przez cały okres obserwacji nie stwierdzono istotnych skutków ubocznych.

Najczęstszym lekiem stosowanym u dzieci i młodzieży do wyrównania nastroju w przebiegu ChAD są sole kwasu walproinowego. Lit aktualnie jest zaakceptowany do leczenia ChAD u młodzieży powyżej 12. roku życia przez większość instytucji, w tym *Food and Drug Administration* oraz *European Medicine Agency*. W populacji pacjentów pediatrycznych FDA rekomenduje lit do leczenia ostrych objawów manii oraz stabilizowania nastroju, natomiast w Wielkiej Brytanii tylko do leczenia manii (Goodwin i wsp. 2016). Nadal jest wiele niejasności dotyczących leczenia ChAD u dzieci i młodzieży. Większość z nich ma stosowaną politerapię, tylko 2% otrzymuje lit w monoterapii (Dusetzina i wsp. 2012).

Chociaż badania z użyciem placebo oraz podwójnie ślepej próbą wykazały efektywność stosowania litu u młodszych osób, to jednak nadal niewiele jest informacji dotyczących wyników jego długotrwałego stosowania w tej grupie wiekowej (Findling i wsp. 2015, Pisano i wsp. 2019). Strober i wsp. (1990) opisali 37 nastolatków z rozpoznaniem ChAD leczonych litem, u których obserwację prowadzono przez 18 miesięcy. U 21 pacjentów (56,8%) obserwowano nawrót choroby. Zdarzał się on trzy razy częściej u pacjentów, którzy wcześniej zaprzestali stosowania litu. Findling i wsp. (2005) porównywali efektywność litu i kwasu walproinowego stosowanego przez 76

tygodni u młodych osób z ChAD, nie stwierdzając między nimi różnic w zapobieganiu nawrotom objawów. Z kolei Masi i wsp. (2018) przeprowadzili naturalistyczne badanie dzieci i młodzieży w wieku 12–18 lat, spełniających kryteria ChAD według klasyfikacji DSM-5. Oceny dokonywano na początku badania, po 4 i 8 miesiącach. Pacjenci otrzymujący inną farmakoterapię nie byli wyłączani z badania, pod warunkiem, że 4 tygodnie przed włączeniem litu oraz podczas prowadzonego badania dawki leków były stałe. Spośród 45 pacjentów zakwalifikowanych do badania 15 wyłączono z powodu ich stanu klinicznego wymagającego zastosowania dodatkowych leków. W przypadku 30 pozostałych pacjentów obserwację prowadzono przez 8 miesięcy (18 chłopców, średnia wieku $14,2 \pm 2,1$ roku). Średnia dawka stosowanego węglanu litu wynosiła 843 ± 176 mg, a jego średnie stężenie we krwi – $0,69 \pm 0,2$ mmol/l. U 17 pacjentów (56,7%) rozpoznano także zaburzenia lękowe, u 14 (46,7%) zaburzenia opozycyjno-buntownicze lub zachowania, a u 12 (40%) zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). 17 pacjentów otrzymywało dodatkowo atypowe leki przeciwpsychotyczne, 4 – kwas walproinowy, 2 – fluoksetynę, a 16 uczestniczyło w psychoterapii. U wszystkich pacjentów stwierdzono istotną poprawę stanu psychicznego, który obserwowano już po pierwszych 4 miesiącach stosowania litu. Żaden z pacjentów nie miał nawrotu objawów w czasie prowadzonego badania, a obserwowane objawy uboczne nie wymagały odstawienia leku. Wśród nich opisywano: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, senność, drżenia, nieznaczny przyrost masy ciała.

Amerio i wsp. (2018) w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa wykazali efektywność litu w leczeniu ostrego epizodu maniakalnego i mieszanego oraz w zapobieganiu ich wystąpieniu. Skuteczność stwierdzano zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi. Większą efektywność wykazano w leczeniu epizodów maniakalnych bez objawów psychotycznych oraz w przypadku braku współwystępowania ADHD. Nastolatkomie odpowiadali na leczenie lepiej niż dzieci przed okresem dojrzewania. Stosunkowo niewielką skuteczność u dzieci i młodzieży stwierdzono w leczeniu depresji w przebiegu ChAD. Lit wykazał również wysokie bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży. Jednak u pacjentów zażywających lit 10–20 lat jest większe ryzyko wystąpienia dysfunkcji nerek związanej z wolno postępującym chronicznym zapaleniem nerek.

W ostatnim wielośrodkowym badaniu amerykańskim obejmującym 413 dzieci w wieku 7–17 lat porównywano lit z innymi lekami normotymicznymi. Wykazano, że u osób zażywających lit istotnie zmniejszyła się liczba prób samobójczych, nastąpiła redukcja objawów depresji i agresji oraz poprawiło się funkcjonowanie społeczne (Hafeman i wsp. 2019).

Przedstawiony powyżej opis przypadku wskazuje na możliwość występowania wyraźnych objawów ChAD u dzieci przed okresem dojrzewania. Obraz kliniczny i przebieg zaburzenia u dzieci mogą być zbliżone do objawów pojawiających się u młodzieży oraz dorosłych. Stosowanie węglanu litu może być efektywne i bezpieczne. ■

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

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

References / Piśmiennictwo

- Amerio A, Ossola P, Scagnelli F, Odone A, Allinovi M, Cavalli A *et al.* Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *Eur Psychiatry* 2018; 54: 85–97.
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, Baugher M, Schweers J, Roth C. Suicide in affectively ill adolescents: a case-control study. *J Affect Disord* 1994; 31(3): 193–202.
- Dusetzina SB, Weinberger M, Gaynes BN, Farley JF, Sleath B, Hansen RA. Prevalence of bipolar disorder diagnoses and psychotropic drug therapy among privately insured children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2012; 32(12): 1085–1094.
- Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD *et al.* Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 409–417.
- Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R *et al.* Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2015; 136: 885–894.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, Delbello MP *et al.* Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(3): 157–164.
- Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M *et al.* The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord* 2017; 19: 524–543.

8. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, Oxford 1990.
9. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A *et al*. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495–553.
10. Hafeman DM, Rooks B, Merranko J, Liao F, Gill MK, Goldstein TR *et al*. Lithium versus other mood stabilizing medications in a longitudinal study of bipolar youth. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2019; doi: 10.1016/j.jaac.2019.06.013 [in print].
11. Holtzman JN, Miller S, Hooshmand F, Wang PW, Chang KD, Hill SJ *et al*. Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *J Affect Disord* 2015; 179: 114–120.
12. Masi G, Milone A, Scrinzi G, Mucci M, Viglione V, Bruni G *et al*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 2749–2753.
13. Merikangas KR, Cui L, Kattan G, Carlson GA, Youngstrom EA, Angst J. Mania with and without depression in a community sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 943–951.
14. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP *et al*. STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55(9): 875–881.
15. Pisano S, Pozzi M, Catone G, Scrinzi G, Clementi E, Coppola G *et al*. Putative mechanisms of action and clinical use of lithium in children and adolescents: a critical review. *Curr Neuropharmacol* 2019; 17(4): 318–341.
16. Propper L, Ortiz A, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Calkin CV *et al*. Early-onset and very-early-onset bipolar disorder: distinct or similar clinical conditions? *Bipolar Disord* 2015; 17(8): 814–820.
17. Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 457–461.