



## Hiperprolaktynemia u bliźniaczek w toku leczenia schizofrenii: opis przypadku

*Hyperprolactinaemia in the treatment of schizophrenic twins: case report*

WITOLD DUŃSKI

Z IV Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Przedstawiono przebieg schizofrenii u 27-letnich bliźniaczek jednojajowych ze zbliżoną symptomatologią oraz podobną reakcją na stosowane leczenie. Przy dawce risperydony 2–3 mg/dobę obserwowano dyskinezy. Dawka 4 mg nie spowodowała zmiany ambiwalentnej postawy wobec leczenia. Stwierdzono wzrost poziomu prolaktyny powyżej 2500 mIU/L. U obydwu pacjentek wystąpiły mlekotok i brak miesiączki, co spowodowało odstawienie leku. Omówiono postępowanie lecznicze i rehabilitacyjne w latach 1994–1999. Wskazano na celowość rutynowego oznaczania poziomu prolaktyny przed i podczas leczenia risperydony.

**SUMMARY.** The paper presents the course of schizophrenia in 27-year-old monozygotic female twins with similar symptomatology and response to treatment. In the treatment with risperidone in the daily dose of 2–3 mg dyskinesia was noted. An ambivalent attitude towards this treatment has not been changed when the risperidone dose reached 4 mg. In both patients hyperprolactinaemia over 2500 mIU/L was found then, as well as galactorrhea and amenorrhea. The treatment with risperidone was discontinued for this reason. The treatment and rehabilitation methods administered in the years 1994–1999 are discussed. Routine monitoring of prolactine levels prior to and during the treatment with risperidone is recommended.

**Słowa kluczowe:** hiperprolaktynemia / schizofrenia / risperidon / bliźnięta / opis przypadku

**Key words:** hyperprolactinaemia / schizophrenia / risperidone / twins / case report

Badania nad bliźniętami wskazują na wysoki stopień zgodności w zachorowalności na schizofrenię, zbliżoną symptomatologię oraz podatność na leczenie. Podobna jest reakcja na podawane leki, jak również występowanie objawów ubocznych. Podobieństwo psychopatologii lub przejawianych objawów niepożądanych (np. zaburzeń ruchowych) może być spowodowane wzajemną indukcją, zwłaszcza gdy ma miejsce związek przetrwały i bliski. Zgodność reakcji biochemicznych jest wymierna.

Wprowadzone w ostatnich latach do leczenia neuroleptyki cechuje mniejsza ilość objawów ubocznych przy wyższej efektywności działania, sprzyja to akceptacji leczenia. W indywidualnych przypadkach można jednak obserwować występowanie objawów

niepożądanych już przy niewielkich dawkach, a ich natężenie jest na tyle istotne, że prowadzi do odrzucenia leczenia [5].

Hiperprolaktynemia jako objaw polekowy występuje u około 5% pacjentek leczonych neuroleptykami [9]. Jej występowanie związane jest z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, co osłabia działanie podwzgórzowego hormonu hamującego wydzielanie prolaktyny (PIH) – identyfikowanego z dopaminą [2, 4]. Czynniki mogący wpływać na podwyższenie poziomu prolaktyny (PRL) mogą być też, między innymi, serotonina i tyreotropina (TRH) [3, 6]. W większości przypadków jest to zaburzenie przejściowe, nie przejawiające się klinicznie i nie wykrywane laboratoryjnie – zwłaszcza, że badanie PRL nie jest rutynowe. Dopiero wystąpienie

mleketoku, zaburzeń miesiączkowania, a niekiedy trądziku i hirsutyizmu [3] sprawia, że poziom PRL w surowicy jest oznaczany.

Neuroleptykiem wywołującym zauważalną klinicznie hiperprolaktynemię jest w pierwszym rzędzie sulpiryd [7].

Jak podają Rzewuska i wsp. [8] w przypadku risperidonu mleketok i zatrzymanie miesiączki obserwuje się u 6,2% pacjentek. W pracy Kleinberga [6] zatrzymanie miesiączki i mleketok były zauważane u 10% kobiet leczonych risperydonom, ale wyniki nie różniły się istotnie od notowanych przy stosowaniu placebo – 7%, i haloperydolu – 10%. Objawy te nie były statystycznie zależne od dawki, natomiast mierzony poziom PRL był tym większy im wyższą dawkę risperidonu stosowano.

Podobnie jest z zaburzeniami ruchowymi – parkinsonizmem, akatyzią i dyskinezami, które występują odpowiednio u 20–11–10% leczonych. Ich częstotliwość maleje w trakcie leczenia [1, 6].

Wystąpienie dyskinez na początku leczenia i hiperprolaktynemii w późniejszym okresie wzmocniło u omawianych pacjentek początkowo tłumione negatywne postawy wobec leczenia, co spowodowało odmowę przyjmowania leku, mimo osiągnięcia istotnej poprawy funkcjonowania. Symbiotyczny związek obu sprzyjał indukcji i agrawacji, co znacznie utrudniało ocenę obserwowanych objawów.

## OPIS PRZYPADKU

Siostry bliźniaczkowe – Małgorzata i Katarzyna, urodzone w 1972 r., obecnie 27-letnie. Brak informacji o istnieniu chorób psychicznych w rodzinie, poza ogólnikowym stwierdzeniem, że babka ze strony matki miała problemy psychiczne. Nikt w rodzinie nie był hospitalizowany psychiatrycznie. Urodzone z ciąży prawidłowej, poród bez powikłań, Apgar 10, nie różniły się istotnie wagą. Rozwijały się prawidłowo. Od pierwszego roku w żłobku. Okres przedszkolny i wczesny szkolny bez zaburzeń. Były zdrowe, uczyły się przeciętnie. Według rodziców mniej towa-

rzyskie od ok. 13–14 r.ż.. Pierwsza miesiączka wystąpiła u obu siostr w 13 r.ż., jednego dnia, w odstępie godzin.

Rozpoczęły naukę w liceum, ale niespodziewanie przestały chodzić na lekcje, fałszowały zwolnienia od rodziców. Zniszczyły albumy ze swoimi zdjęciami z dzieciństwa. Przebywały tylko ze sobą, aktywność ograniczyły do oglądania telewizji i wzajemnych kłótni o błahostki.

Od marca do czerwca 1988 r. – pod opieką Młodzieżowego Ośrodka Psychologicznego – oceniane jako pozostające w związku symbiotycznym. Zanotowano, że „świat zewnętrzny odczuwały jako zagrażający – czuły się podglądane i obserwowane”. Zlecono konsultację psychiatryczną, do której nie doszło.

Przy wydatnej pomocy rodziców, ukończyły liceum zawodowe w klasie dla uczniów z problemami szkolnymi i zdały maturę. Próba podjęcia pracy nieudana. Pozostawały beczynne, izolowały się od otoczenia, ale nie obserwowano objawów psychotycznych.

Jesienią 1994 r. zgłosiły się z matką do przyklinicznej PZP. Rozpoznano wstępnie cechy osobowości schizoidalnej. Zaproponowano stały kontakt indywidualny, planowano podjęcie psychoterapii. Katarzyna przerwała rozmowy z terapeutą po 3 spotkaniach. Małgorzata kontynuowała je dłużej, w trakcie kolejnego spotkania ujawniła urojenia prześladowcze i ksobne, wystąpiły napięcie i bezsenność. Wprowadzono perazyne do 100 mg/die. Po ustąpieniu objawów psychotycznych nie kontynuowała leczenia.

Od połowy 1995 r. do połowy 1996 r. obie pacjentki pozostawały pod opieką „lekarza medycyny naturalnej”. Jesienią 1996 r. Katarzyna przeżyła wyraźny epizod paranoidalny. Dominowały urojenia prześladowcze i ksobne, skarżyła się na halucynacje słuchowe o treści seksualnej. Otrzymywała także perazyne do 100 mg/die – z dobrym efektem.

Aczkolwiek nie było bezwzględnych wskazań, to wobec możliwości zastosowania risperidonu, obie siostry zostały w styczniu 1997 r. skierowane do naszej Kliniki. Rozpoznano schizofrenię paranoidalną z domi-

nującymi objawami negatywnymi i zakwalifikowano do leczenia risperydonem. Wykonane badania rutynowe i zdjęcia CT mózgu były prawidłowe.

W toku obserwacji i leczenia trwającego od stycznia do kwietnia 1997 r. u obu pacjentek zanotowano poprawę stanu psychicznego przejawiającą się większą aktywnością, zainteresowaniem otoczeniem, zgłaszaniem uwag, wyrażaniem potrzeb, samodzielnym wypowiedaniem się. Korzystały z opieki w trybie dziennym, zaakceptowały uczestnictwo w warsztatach terapii zajęciowej. Nie zanotowano poprawy wglądu, a symbiotyczny związek uległ jedynie niewielkiemu rozluźnieniu. Paradoksalnie za efekt poprawy należy uważać śmielszą negację celowości leczenia, zwłaszcza wobec faktu obserwowanych objawów ubocznych, których wystąpienie zdominowało wyrażaną przez pacjentki negatywną ocenę terapii.

Już w trzecim dniu próby, gdy dawki risperydonu podnoszono o 1 mg dziennie wystąpiły u pacjentek dyskinezy. Otrzymały biperiden i.m. oraz diazepam doustnie, na stałe włączono pridinol  $2 \times 5$  mg, a dawki risperydonu zmniejszono z 3 mg do 1,5 mg/die. W następnym okresie lek zwiększano wolniej niż było to zalecane do docelowej dawki 4 mg/die.

Okresowo pacjentki skarżyły się na usztywnienie i drżenie kończyn, co jednak nie znajdowało odzwierciedlenia w badaniu fizykalnym. Przez krótki okres stosowano placebo zamiast leczenia zasadniczego, obserwując nadal nieustanne skargi. Zaburzenia miesiączkowania i mlekotok wystąpiły u Małgorzaty w 26 dniu leczenia, przy dawce risperydonu wynoszącej 3 mg/die. Po konsultacji z ginekologiem włączono bromokryptynę w dawce 2,5 mg/die. Wykonano USG piersi, które było prawidłowe. Kontynuowano leczenie bromokryptyną, zmniejszając dawki risperydonu do 2 mg/dobę. Stwierdzany poziom PRL wynosił 2567 mIU/L (norma dla kobiet wynosi 70,0 do 450,0 mIU/L). Po 5 tygodniach mlekotok ustał, wystąpiło krwawienie miesięczne. Zaobserwowano natomiast nasilenie zmian łoj-

tokowych skóry. Zdecydowano się przerwać leczenie, odstawiono zarówno bromokryptynę jak i risperydon. Pacjentka została wypisana. Pojechała wraz z siostrą na turnus rehabilitacyjno-leczniczy, bez leków.

Kontrolne badanie PRL w 6 tygodni od zaprzestania leczenia wynosiło 585,8 mIU/L. Pozostając pod ambulatoryjną opieką poradni przyklinicznej Małgorzata od połowy 1997 r. do połowy 1998 r. otrzymywała tierydazynę 100 mg/die. W połowie 1998 r. wystąpiło zaostrzenie psychotyczne wymagające hospitalizacji. Otrzymywała kłozapinę 600 mg, a dalej ambulatoryjnie 200 mg/die, z dobrym, wszechstronnym efektem, do czasu, gdy pod koniec 1998 r., na wyraźną prośbę rodziców, którzy przynieśli kserokopię artykułu z prasy codziennej, wprowadzono olanzapinę do 10 mg, którą przyjmuje do dziś w dawce 5 mg/die. Uczestniczy w zajęciach warsztatów terapii zajęciowej, korzysta z wyjazdów na turnusy rehabilitacyjne.

U Katarzyny natomiast zatrzymanie miesiączki wystąpiło między 7 a 8 tygodniem leczenia, w miesiąc później niż u Małgorzaty. Poziom PRL wynosił 2817 mIU/L. Mlekotoku nie obserwowano, nasiliły się natomiast objawy łojotokowe skóry. Bromokryptyny nie stosowano. Podjęto decyzję o przerwaniu leczenia, jednocześnie z zaprzestaniem podawania risperydonu u siostry. Została wypisana i wraz z siostrą, także bez leków, pojechała na obóz rehabilitacyjny. Poziom PRL po 6 tygodniach od zaprzestania przyjmowania risperydonu wyniósł 2295,0 mIU/L, a po kolejnych 4 tygodniach zanotowano 815,0 mIU/L. Latem 1997 r. Katarzyna przeżyła epizod paranoidalny z urojeniami ksobnymi, prześladowczymi i halucynacjami słuchowymi, leczony ambulatoryjnie perazyną i tierydazyną, a następnie, wobec nieustających skarg na usztywnienie polekowe, niewątpliwie agrawowanych, zdecydowano się włączyć kłozapinę, którą pacjentka brała w przeciętnej dawce 250 mg od jesieni 1997 r. do jesieni 1998 r.

Analogicznie do siostry, na wyraźną prośbę rodziców jednocześnie włączono olanzapinę w dawce wzrastającej do 10 mg/dobę,

na którą pacjentka zareagowała znacznym pobudzeniem, wzrostem agresywności, bezsennością. Powrócono do klozapiny, którą w dawce do 200 mg/die pacjentka przyjmuje do dziś. Leczenie akceptuje.

W efekcie powyżej opisanych doświadczeń, w dalszej pracy z pacjentkami w warsztatach terapii zajęciowej i w czasie corocznych wyjazdów na obozy, wywierano większy nacisk na separację. Należy podkreślić, że na decyzji o zaprzestaniu leczenia risperydonom zaważyła opinia konsultujących ginekologów, którzy odradzali przewlekłe stosowanie bromokryptyny w terapii zaburzeń polekowych oraz wskazywali na możliwość wystąpienia czynnościowego przerostu przysadki. Kontrola poziomu PRL, wykonana u obu pacjentek okresie późniejszym, już w czasie przyjmowania innych neuroleptyków, wykazała tylko nieznaczne przekroczenie normy.

Obserwowane u Katarzyny zatrzymanie miesiączki i zmiany łojotokowe skóry, a u Małgorzaty, obok wymienionych, także mlekoktok, przy maksymalnych zmierzonych poziomach PRL – odpowiednio 2817 i 2567 mIU/L spowodowały, że w toku późniejszego stosowania risperydonom zaczęliśmy zwracać większą uwagę na zjawisko hiperprolaktynemii, zwłaszcza u kobiet.

## KOMENTARZ

Przypadki niniejsze ilustrują rezygnację z leczenia neuroleptykiem nowej generacji, dobranym adekwatnie do obrazu psychopatologicznego z różnych, ale występujących równolegle i istotnych powodów:

1. zaburzenia ruchowe wystąpiły już przy niewielkiej dawce, na samym początku leczenia, które potem agrawowane, a nawet symulowane, były przedmiotem manipulacji ze strony pacjentek,
2. obiektywnie stwierdzano zaburzenia będące efektem hiperprolaktynemii, a znaczne, 5–6-krotne przekroczenie górnej granicy

normy poziomu PRL w surowicy nakazywało zaprzestanie podawania leku,

3. mimo ponad 3-miesięcznego leczenia nie osiągnięto zadowalającego wglądu i krytycyzmu. Chociaż poprawa funkcjonowania była znaczna, pacjentki nie odczuwały korzyści z leczenia, podkreślając jego negatywne efekty, istotną rolę odegrał tu związek obu sióstr, nierozłącznych mimo dorosłego wieku – sprzyjało to oporowi i postawom agrawacyjnym,
4. celowe jest rutynowe oznaczanie poziomu PRL w surowicy przed i w trakcie leczenia risperydonom.

## PIŚMIENNICTWO

1. Breier AF, Malhorta AK, Su TP i wsp.: Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 2, 294–298.
2. Ganong WF: Fizjologia. Podstawy fizjologii lekarskiej. PZWL, 1994.
3. Hartwig W (red.): Endokrynologia kliniczna. PZWL, 1984.
4. Kapur S, Zipursky RB, Remington G: Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 2, 286–293.
5. Kim YK, Kim L, Lee MS: risperidone and associated amenorrhea: a report of 5 cases. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 5, 315–317.
6. Kleinberg D i wsp.: Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19, 1, 57–61.
7. Movin-Osswald G: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the neuroleptics remoxipride and raclopride – with special emphasis on prolactin response. *Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala* 1994.
8. Rzewuska M i wsp.: risperidone (Rispolept) w leczeniu schizofrenii – wyniki badania wieloosrodkowego w Polsce. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1998, 4.
9. Wciórka J (red.): *Psychiatria praktyczna. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa* 1992.