



## Schizofrenia lekooporna z towarzyszącą leukopenią w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii – opis przypadku

*Drug-resistant schizophrenia with leukopenia in the course of Cytomegalovirus infection  
– a case report*

MICHAŁ BŁACHUT, JERZY MATYSIAKIEWICZ, ROBERT TEODOR HESE

Z Katedry i Oddziału Klinicznego Psychiatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Tarnowskich Górach

### STRESZCZENIE

**Cel.** Opis pacjenta z objawami leukopenii i schizofrenii lekoopornej, zakażonego wirusem Cytomegalii.

**Przypadek.** W pracy przedstawiono przypadek 19-letniego mężczyzny z rozpoznaną schizofrenią paranoidalną, przyjętego do szpitala po próbie samobójczej, z zaostrzeniem objawów psychotycznych. W trakcie hospitalizacji zaobserwowano leukopenię pojawiającą się podczas leczenia kolejnymi neuroleptykami. Po wykonaniu badań dodatkowych i przeprowadzeniu niezbędnych konsultacji rozpoznano bezobjawowe zakażenie wirusem cytomegalii.

**Komentarz.** Autorzy przypuszczają, że obserwowane spadki poziomu leukocytów były powiązane z aktywnością zakażenia.

### SUMMARY

**Objectives.** The purpose of the paper is to describe a patient with drug-resistant schizophrenia and leukopenia symptoms who was infected with Cytomegalovirus.

**Case report.** A 19-year-old man diagnosed with paranoid schizophrenia was admitted with acute psychotic symptoms after a suicidal attempt. Leukopenia was noted during his hospitalization in the course of treatment with several neuroleptics. After additional laboratory tests and consultations asymptomatic Cytomegalovirus (CMV) infection was recognized.

**Commentary.** The observed low leukocyte levels can be assumed to be due to CMV infection activity.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / cytomegalia / leukopenia

**Key words:** schizophrenia / cytomegalovirus (CMV) infection / leukopenia

---

W historii psychiatrii wielokrotnie badano wpływ zakażeń wirusowych, jako czynnika etiopatogenetycznego w rozwoju schizofrenii [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Dotychczasowe doniesienia w piśmiennictwie światowym są sprzeczne. Rybakowski [8] wymienił trzy aspekty koncepcji neuroimmunologicznych, związanych z patogenezą schizofrenii: proces autoimmunizacyjny, zaburzenia regulacji cytokin, zakażenia wirusowe. Leweke i wsp. [5] w swoich badaniach wykazali, że nieleczeni pacjenci z początkowymi objawami schizofrenii mieli znacząco wyższy poziom przeciwciał IgG anty CMV w porównaniu z osobami ogólnie zdrowymi i leczonymi chorymi na schizofrenię. Autorzy zwrócili uwagę na ten czynnik ze względu na możliwość przewlekłej i utajonej infekcji w o.u.n. Zakażenia wirusem Cytomegalii (*Cytomegalovirus hominis*, CMV) są szeroko rozpowszechnione w populacji ludzkiej, jednakże w większości przypadków przebiegają bezobjawowo (powyżej 99% chorych). U płodów i noworodków ze względu na niedojrzałość układu odpornościowego oraz u osób z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej CMV wywołuje ostry proces określany ogólnie mianem cytomegalii [12, 13, 14, 15]. Wirus cytomegalii należy do rodziny *Herpesviridae* i jest gatunkowo swoiście ludzkim wirusem. Podstawowe znaczenie w diagnostyce

zakażeń CMV mają badania serologiczne. Czterokrotne lub większe zwiększenie miana przeciwciał IgG w kolejnych oznaczeniach lub wykrycie swoistych immunoglobulin w klasie IgM świadczy o czynnym procesie infekcyjnym (pierwotnym) [12, 14, 15]. Leukopenia jest obserwowana w niektórych przypadkach zakażeń, a szczególnie jako objaw uboczny w trakcie leczenia zakażenia gancyklowirem (lek przeciwwirusowy) [12, 14, 16].

### OPIS PRZYPADKU

Pacjent RP, urodzony w 1986 r., kawaler, uczeń szkoły średniej (klasa maturalna) był po raz drugi hospitalizowany psychiatrycznie. Został przyjęty do oddziału w trybie nagłym po próbie samobójczej (próba skoku z wiaduktu). Od marca 2003 r. był leczony w PZP z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. Od wielu tygodni przed przyjęciem do szpitala nie zażywał zalecanych leków. Według relacji rodziny, już kilkakrotnie wcześniej zdradzał zachowania autoagresywne. W domu często wypowiadał treści o charakterze urojeniowym. Pierwsza hospitalizacja miała miejsce w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży w roku 2001. Chory mieszka wraz z rodzicami i dziadkami

w jednym domu. Matka od wielu lat choruje na schizofrenię, wraz z ojcem troszczą się o dziecko. W dzieciństwie poważnie nie chorował, rozwijał się prawidłowo, zawsze był spokojny, wrażliwy, często zamknięty w sobie, mało aktywny. W szkole średniej pojawiły się problemy emocjonalne, lęk, niepokój, obniżony nastrój, często płakał w domu, czuł się wykorzystywany, odrzucony.

Przy przyjęciu pacjent był prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie, w zachowaniu spokojny, afektywnie niedostosowany, nieufny, podejrzliwy, ambitendentny, autystyczny, tok myślenia był rozkojarzony z otamowaniami, chory wypowiadał liczne treści o charakterze urojeniowym (ksobne, grzeszności i winy, prześladowcze), potwierdził występowanie omamów słuchowych i zamiarów samobójczych. Po przeprowadzeniu wywiadu obiektywnego wykluczono używanie substancji psychoaktywnych oraz przebyte urazy głowy. Rozpoczęto terapię farmakologiczną risperidonem w dawce wzrastającej do 6 mg/die. Po 10 dniach leczenia zaobserwowano w badaniach laboratoryjnych spadek liczby leukocytów do poziomu 3,2 tys./mm<sup>3</sup> (neutrocyty segmentowane 63%, limfocyty 32%); odstawił risperidon, przeprowadzono konsultację internistyczną (dgn. *Leukopenia ad explorationem*, wskazana konsultacja hematologiczna, bez cech infekcji). Po kilkudniowej przerwie w stosowaniu neuroleptyków i powrocie liczby leukocytów do wartości prawidłowych (4,7; 4,8 tys./mm<sup>3</sup>) rozpoczęto terapię zuklopentiksolem, jednak z powodu objawów hipotonii ortostatycznej odstawiono ten lek w drugim dniu stosowania. Włączono do leczenia haloperidol we wzrastających dawkach do 8 mg/die. Po 8 dniach leczenia zaobserwowano ponowny spadek liczby leukocytów do 3,5 tys./mm<sup>3</sup>. Odstawiono neuroleptyk i po upływie kolejnych kilku dni wartości badań laboratoryjnych powróciły do normy. Kolejnym neuroleptykiem stosowanym w leczeniu była olanzapina w dawkach wzrastających do 20 mg/die, jednak już po 14 dniach leczenia liczba leukocytów spadła do 3,3 tys./mm<sup>3</sup> (neutrocyty segm. 41%, limfocyty 53%), co spowodowało wycofanie leku. Przez 7 kolejnych dni nie stosowano w leczeniu preparatów przeciwpsychotycznych. Stan psychiczny pacjenta zarówno podczas terapii neuroleptykami, jak i bez stosowania neuroleptyków był taki sam. Chory nadal był nieufny, chwilami niespokojny, podejrzliwy, autystyczny w zachowaniu, o rozkojarzonym toku myślenia, okresowo w lęku, płakał, mówił sam do siebie, wypowiadał liczne urojenia i potwierdzał obecność omamów słuchowych, z nikim nie nawiązywał kontaktów, często leżał zwinięty „w kłębek” na łóżku. Przeprowadzono konsultację hematologiczną mającą na celu wykluczenie hematologicznych przyczyn niepowodzenia terapii (dgn. *Leukopenia jatrogenes, cachexia prob. psychogenes*), zalecono kontrolę morfologii krwi, stosowanie preparatów witaminowych z grupy B, wykonano szereg dodatkowych badań laboratoryjnych: HCV (–), Hbs (–), USR (–), przeciwciała przeciwjadrowe, w trakcie których stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anty CMV (*Cytomegalovirus hominis*) IgG – 250 UI/ml (norma do 15 UI/ml), IgM – 1,31 index (norma do 0,499 index). Należy nadmienić, iż pacjent nie skarżył się na dolegliwości somatyczne, ani nie stwierdzono istotnych odchyśleń od normy w badaniu fizykalnym (np. powiększonych węzłów chłonnych, gorączki). Na tej podstawie rozpoznano bezobjawowe zakażenie wirusem Cytomegalii. Po

8 dniach przerwy w stosowaniu neuroleptyków i ponownym powrocie liczby leukocytów do wartości prawidłowych (4,8 tys./mm<sup>3</sup>) rozpoczęto ponownie leczenie chorego przy użyciu zuklopentiksołu w dawce początkowej 10 mg/die, następnie stopniowo zwiększano dawkę do 40 mg/die po 8 dniach (leukocyty 8,7 tys./mm<sup>3</sup>, neutr. segm. 65%, limfocyty 29%), do 70 mg/d w 14 dniu, a następnie do 150 mg/d w 26 dniu leczenia (leukocyty 3,8 tys./mm<sup>3</sup>, neutr. segm. 35%, limf. 50%). Po telefonicznej konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych włączono do leczenia acyklowir. Po tygodniu stosowania tego leku, przy utrzymaniu terapii zuklopentiksolem w dawce 150 mg/d – poziom leukocytów utrzymywał się w granicach 4,5–4,7 tys./mm<sup>3</sup> (neutr. segm. 42%, limf. 44%). Kontrolne badania przeciwciał anty CMV wykazały nadal utrzymujący się wzrost miana przeciwciał IgG, natomiast index IgM powrócił do wartości prawidłowych (IgG 235,80 UI/ml, IgM 0,151 index). Wobec braku poprawy stanu psychicznego pacjenta zdecydowano o kolejnej zmianie leku na perfenazynę. Po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano spadku liczby leukocytów poniżej 4,3 tys./mm<sup>3</sup>. Po 8 tygodniach leczenia perfenazyną pacjent został wypisany do domu z objawami ubytkowymi schizofrenii, w stanie względnej poprawy, z ustępującymi objawami psychotycznymi. W leczeniu stosowana jest obecnie perfenazyna, pacjent jest pod stałą kontrolą poradni zdrowia psychicznego. Obecnie po wykonaniu kontrolnej morfologii krwi stwierdzono ponowny spadek liczby leukocytów do poziomu 3,6 tys./mm<sup>3</sup>, w badaniu psychiatrycznym nadal dziwaczny, wycofany, z obecnością objawów psychotycznych. Rozważane jest, równoległe do psychiatrycznego, rozpoczęcie leczenia preparatem przeciwwirusowym walcycyklowir po przeprowadzeniu konsultacji specjalistycznej i ponownej ocenie poziomu przeciwciał anty CMV.

## KOMENTARZ

Opisany przez nas przypadek pacjenta zmusza do poszukiwania odpowiedzi na następujące pytania: czy zakażenie wirusowe ma wpływ na powstanie leukopenii oraz oporności na terapię neuroleptykami oraz czy obserwowana w naszym przypadku leukopenia była spowodowana jatrogenie poprzez stosowanie leków przeciwpsychotycznych? Analizując historię choroby i leczenia naszego pacjenta przypuszczamy, że aktywność zakażenia miała wpływ na odchylenia w układzie leukocytarnym. Przypuszczamy, iż zakażenie to jakby „uwrażliwiło” szpik kostny na toksyczne działanie stosowanych neuroleptyków. Potwierdzeniem tego była normalizacja liczby leukocytów po zaprzestaniu stosowania leczenia przeciwpsychotycznego oraz wdrożenia leczenia przeciwwirusowego. Nie znaleźniono w dostępnym piśmiennictwie doniesienia na temat leukopenii w trakcie terapii wieloma neuroleptykami u osoby chorującej na schizofrenię, zakażonej CMV. Natomiast kilku badaczy opisało przypadki niewyjaśnionej leukopenii w trakcie terapii kolejno kilkoma neuroleptykami, nie wspominając o badaniach wirusologicznych. Finkel i wsp. [17] opisali przypadek 40-letniej kobiety z rozpoznaną schizofrenią, u której obserwowano spadki liczby leukocytów (do 2700, 2200/mm<sup>3</sup>) po stosowaniu klasycznych (chlorpromazyna, haloperidol, zuklopentixol), jak i atypowych

(risperidon) neuroleptyków. Mimo prawidłowego wyniku badania szpiku kostnego, autorzy przypuszczają, iż możliwy był niedobór prekursorów granulocytów, jako przyczyna „wrażliwości” na stosowane leki. Brak jest wzmianki w doniesieniu o wykluczeniu zakażenia wirusowego. Xiaohong i wsp. [18] również donieśli o wystąpieniu agranulocytozy i neutropenii u 19-letniej pacjentki chorującej na schizofrenię po stosowaniu w leczeniu perfenazyny, klozapiny, risperidonu i olanzapiny. Autorzy zastanawiając się w artykule, dlaczego stosowane neuroleptyki posiadają ten sam jatrogeny skutek, wnioskuje o genetycznych uwarunkowaniach do indukowanej lekami agranulocytozy. Nie wspominają o badaniach wirusologicznych. Kilku autorów podaje, iż leukopenia w trakcie leczenia schizofrenii może być uwarunkowana dawką leku. Kodesh i wsp. [19] opisują trzy przypadki chorych, u których redukcja dawki stosowanej wcześniej olanzapiny pozwoliła na kontynuowanie terapii bez zaostrzenia objawów choroby podstawowej. Należy również wziąć pod uwagę aspekt genetyczny i jego wpływ na powstanie i przebieg choroby. Matka chorego od wielu lat jest leczona z powodu schizofrenii, nie obserwowano u niej objawów ubocznych podczas terapii farmakologicznej. W przypadku opisywanego pacjenta w naszym doniesieniu mówimy również o oporności na terapię neuroleptykami. Stosowane kolejno leki nie przynosiły poprawy stanu psychicznego chorego (dwa leki przeciwpsychotyczne były stosowane (każdy) ponad 8 tygodni). Skłaniamy się ku hipotezie, że oporność powyższa również częściowo jest spowodowana zakażeniem organizmu. Potwierdzeniem tego jest artykuł Dickersona i wsp. [1], w którym opisana jest skuteczność leczenia i poprawy w zakresie objawów psychopatologicznych pacjentów chorych na schizofrenię i równocześnie zakażonych CMV. Stosowanym lekiem był walacyklowir (prekursor acyklowiru, lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu zakażeń wirusami z rodziny *Herpes*) dodany do kuracji neuroleptycznej, stosowany ponad 8 tygodni. Autorzy podają, iż replikacja cytomegalowirusa może korelować z nasileniem objawów schizofrenii u niektórych osób.

## PIŚMIENNICTWO

- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (12): 2234–6.
- Fukuda R, Sasaki T, Kunugi H, Nanko S. No changes in paired viral antibody titers during the course of acute schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999; 40 (2): 57–62.
- Fux M, Sarov I, Ginot Y, Sarov B. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in the serum of schizophrenic patients versus other psychosis and normal controls. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29 (1): 33–5.
- King DJ, Cooper SJ, Earle JA, Martin SJ, McFerran NV, Rima BK, Wisdom GB. A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 137–44.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254 (1): 4–8.
- Moises HW, Ruger R, Reynolds GP, Fleckenstein B. Human cytomegalovirus DNA in the temporal cortex of a schizophrenic patient. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 238 (2): 110–3.
- Rimon R, Ahokas A, Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (6): 642–4.
- Rybakowski J. Neuroimmunologia schizofrenii i depresji. *Post Psychiatr Neurol* 2004; 13: 14–7.
- Schindler L, Leroux M, Beck J, Moises HW, Kirchner H. Studies of cellular immunity, serum interferon titers and natural killer cell activity in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (6): 651–7.
- Shrikhande S, Hirsch SR, Coleman JC, Reveley MA, Dayton R. Cytomegalovirus and schizophrenia. A test of a viral hypothesis. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 503–6.
- Toorey EF, Peterson MR, Brannon WL, Carpenter WT, Post RM, Van-Kammen DP. Immunoglobulins and viral antibodies in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1978; 132: 342–8.
- Dziubek Z. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wyd. III. PZWL; 2003: 211–5.
- Gotlieb-Stematsky T, Zonis J, Arlazoroff A, Mozes T, Sigal M, Szekely AG. Antibodies to Epstein-Barr virus, herpes simplex type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients. *Arch Virol* 1981; 67 (4): 333–9.
- Kazimierska E, Weyer-Hepka J. Patogeneza i obraz kliniczny zakażenia wirusem cytomegalii. *Pol Merk Lek* 2001; 10 (55): 5–8.
- Woźniakowska-Gęsicka T, Wróblewska W, Wiśniewska-Liger M, Andrzejewski A, Gęsicki T. Immunopatologia zakażeń wirusem cytomegalii u dzieci. *Ped Polska* 2000; 75 (10): 803–8.
- Juszczak J, Gładysz A. Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych. Wyd. III. PZWL; 72–77.
- Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone-associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (6): 855–6.
- Xiaohong H, Xianxian W. Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1736–7.
- Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine – associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (2): 117–9.

*Adres: Dr Michał Blachut, Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii Śląskiej Akademii Medycznej, ul. Pyskowicka 49; 42-600 Tarnowskie Góry*