

Odwracalna afazja po leczeniu kwetiapiną – opis przypadku

A case of reversible aphasia-type speech disorders after treatment with quetiapine

Elżbieta Szczygieł-Pilut¹, Daniel Pilut²

¹ Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II,
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji
Neurologicznej w Krakowie

² Indywidualna Praktyka Lekarska

Summary

The study presents a case of a 64-year-old patient with diagnosed Parkinson's disease and coexisting REM sleep disorders (RBD) confirmed in a polysomnographic examination.. In this patient, the use of supplementary therapy – quetiapine (50 mg/daily) – due to psychotic disorders, resulted in speech disorders with sensory-motor mixed aphasia type. Aphasia occurred on the fourth day after beginning the treatment with atypical neuroleptic. In MRI examination of the head, no “fresh” cerebral ischemia was found. No focal status epilepticus was reported in the video EEG trial.

Results. Complete cure occurred after discontinuation of quetiapine administration.

Conclusions. Due to the above, the side-effects of quetiapine treatment were assumed as the cause of focal neurological disorders.

Słowa kluczowe: afazja, kwetiapina, działania niepożądane

Key words: aphasia, quetiapine, side-effects

Wprowadzenie

Kwetiapina jest pochodną benzotiazepiny i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, który zgodnie z ChPL (charakterystyką produktu leczniczego) jest przeznaczony do leczenia pacjentów ze schizofrenią i epizodami umiarkowanej lub ciężkiej manii w chorobie dwubiegunowej. Dzięki działaniu antydopaminergicznemu [1] znajduje także zastosowanie w zespole majaczeniowym i zaburzeniach psychotycznych w przebiegu choroby Parkinsona [2]. W chorobie Parkinsona zaburzenia psychotyczne są dość

powszechnym objawem, dotyczą około 25–75% przypadków. Zazwyczaj występują one w postaci omamów wzrokowych (20–25%), urojeń (5–15%). Adekwatnie do nasilenia problemu po wykluczeniu innych ich przyczyn (np. infekcji) mogą wymagać jedynie korekty listy leków – zmniejszenia/odstawienia: amantadyny, selegiliny, preparatów antycholinergicznycy, agonistów lewodopy. Nierzadko jednak istnieje konieczność wdrożenia dodatkowej farmakoterapii. Zastosowanie znajdują tutaj wspomniana kwetiapina czy klozapina. Ponadto od kwietnia 2016 roku FDA w przypadku halucynacji i urojeń w przebiegu choroby Parkinsona rekomenduje podawanie nuplazidu (pimawanseryny) [3]. Jeśli chodzi o kwetiapinę, szeroki zestaw działań niepożądanych leku często jest powodem dylematów terapeutycznych. Do najistotniejszych działań niepożądanych w aspekcie chorób neurologicznych, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku z demencją, należy zaliczyć: ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi (w mechanizmie blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych), zespół niespokojnych nóg, napady padaczkowe, złośliwy zespół neuroleptyczny, koszmary senne, senność, myśli suicydalne, późne dyskinezy, dyzartrię [4, 5]. Nie jest znany mechanizm zwiększonego ryzyka incydentów naczyniowych w obrębie OUN. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z demencją leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi zaobserwowano mniej więcej 3-krotnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych [6, 7].

W charakterystyce produktu leczniczego w wypadku kwetiapiny nie znajdujemy informacji na temat afatycznych działań niepożądanych leku. W przeglądzie literatury można natrafić na pojedyncze lub mnogie przypadki afazji w trakcie stosowania takich leków, jak: ipilimumab, lamotrygina, wigabatryna, sulfasalazyna, cyklosporyna A, ifosfamid, fenylopropanolamina, szczawian naftidrofurylu, cisplatyna oraz przy podawaniu leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), środków kontrastowych używanych przy cewnikowaniu serca czy metrizamidu stosowanego w mielografii [1, 8–19]. Nie udokumentowano dotychczas pojawiania się zaburzeń mowy o typie afazji w wypadku innych leków przeciwpsychotycznych: olanzapiny i risperidonu. Istnieją natomiast doniesienia o występowaniu niedociśnienia wskutek niewydolności krążenia po podaniu zarówno kwetiapiny, jak i innych leków przeciwpsychotycznych: olanzapiny czy risperidonu [4, 5, 20–23]. Przeszukaliśmy bazy danych Ovid Medline, PubMed, Cochrane CENTRAL, UpToDate pod kątem wystąpienia zaburzeń mowy o typie afazji podczas farmakoterapii kwetiapiną. Natrafiłszy na jedną pracę opublikowaną w sierpniu 2017 roku przez Chiena i wsp. na łamach czasopisma „Neuropsychiatric Disease and Treatment”, w której opisano przypadek afazji globalnej w trakcie leczenia kwetiapiną [1].

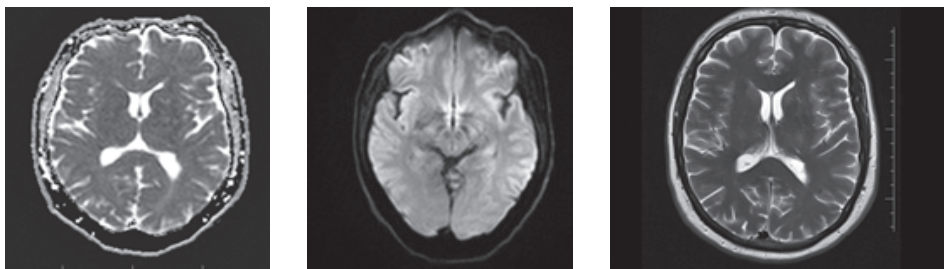
Historia przypadku

64-letni chory z rozpoznaną od 12 lat chorobą Parkinsona i współistniejącymi zaburzeniami zachowania w czasie snu REM (RBD) potwierdzonymi w badaniu polisomnograficznym oraz zaburzeniami psychotycznymi pozostawał w regularnej kontroli neurologicznej w warunkach ambulatoryjnych w celu optymalizacji leczenia farmakologicznego choroby podstawowej: manifestującej się zarówno zaburzeniami

pozapiramidowymi, jak i zaburzeniami pozaruchowymi. Z wywiadu wiadomo, że u chorego zaburzenia zachowania fazy snu REM (RBD) wyprzedzały o mniej więcej 30 lat objawy pozapiramidowe w przebiegu choroby podstawowej. Także 28-letni syn chorego od 2 lat ma zaburzenia zachowania w stadium snu REM.

Zgodnie z zaleceniami lekarskimi pacjent otrzymywał lewodopę w łącznej dobowej dawce 400 mg, nieergolinowego agonistę receptorów dopaminergicznych – ropinirol w dobowej dawce 4 mg, a z powodu zaburzeń zachowania w czasie snu REM (RBD) – melatoninę w dawce 6 mg na dobę. Chory nie leczył się w sposób przewlekły, nie przyjmował na stałe żadnych innych leków. W ostatnim czasie nie zażywał również leków przyjmowanych w sposób doraźny. Do przedstawionego niemodyfikowanego od co najmniej kilku miesięcy leczenia farmakologicznego na wizycie w poradni neurologicznej z powodu narastających zaburzeń psychotycznych w postaci omamów wzrokowych została dodana kwetiapina (w dawce 50 mg/dobę). Lek chory przyjmował rano przynajmniej godzinę przed posiłkiem. W czwartej dobie od włączenia kwetiapiny po około 60 minutach od zażycia tabletki wystąpiły zaburzenia mowy o typie afazji mieszanej czuciowo-ruchowej. Chory nagle nie potrafił się wypowiedzieć, jego mowa była niepełna, nie rozumiał także, co do niego się mówi. Zastępował brakujące słowa innymi, wprowadzał niepoprawne formy gramatyczne, używał słów niezgodnie z ich znaczeniem. Afazja została zdiagnozowana na podstawie wyniku znormalizowanej skali afazji *Western Aphasia Battery – R* (WAB-R), w której pacjent otrzymał 74 punkty.

W badaniu neurologicznym u pacjenta poza cechami zespołu pozapiramidowego stwierdzono cechy afazji globalnej czuciowo-ruchowej w stopniu umiarkowanym, bez innych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, bez objawów oponowych. W trakcie epizodu nagłych zaburzeń mowy na podstawie badania MRI głowy wykluczono obecność „świeżego” niedokrwienia mózgowia oraz innych zmian organicznych i procesu ekspansywnego (rys. 1). Po wykonaniu video EEG wykluczono także ogniskowy stan padaczkowy (rys. 2). Wyniki badań laboratoryjnych pozwoliły wykluczyć infekcję, zaburzenia elektrolitowe i dysfunkcję metaboliczną. Opierając się na wywiadzie zarówno od pacjenta, jak i od członków rodziny, wykluczono wpływ czynników zewnętrznych na wystąpienie afazji mieszanej.



Rysunek 1. MRI głowy

Sygnal istoty białej i szarej prawidłowy. Nie stwierdzono restrykcji dyfuzji. Po dożylnym podaniu kontrastu nie uwidoczniło nieprawidłowego wzmocnienia sygnału.

Dyskusja

W artykule opisano przypadek 64-letniego mężczyzny z wieloletnią chorobą Parkinsona poprzedzoną pozaruchowymi zaburzeniami zachowania snu REM ze współistniejącymi halucynacjami wzrokowymi leczonymi kwetiapiną, po której podaniu obserwowano ostrą globalną afazję. Afazja ustąpiła po odstawieniu leku. Potencjalne afatyczne działanie niepożądane kwetiapiny jest drugim takim opisanym dotychczas w literaturze przedmiotu przypadkiem.

Być może w opisywanym przypadku afazja miała inną przyczynę, której nie udało się udokumentować, lub faktycznie jest jedynie skutkiem ubocznym zastosowanej farmakoterapii. Na podstawie izolowanej analizy przypadku trudno wyciągnąć tak daleko idące wnioski. Atypowy lek przeciwpsychotyczny, pochodna benzotiazepiny – kwetiapina jest lekiem zdecydowanie częściej wybieranym przez praktykujących neurologów klinicznych niż pochodna dibenzodiazepiny – klozapina. Zapewne często wynika to z konieczności systematycznego monitorowania obrazu morfologicznego krwi przy podawaniu klozapiny.

Kwetiapina łączy się z wieloma receptorami w mózgu. Jej działanie przeciwpsychotyczne wynika głównie z blokady receptorów dopaminergicznych D2 i serotoninerdycznych 5HT2. Największe powinowactwo wykazuje do receptorów δ oraz alfa-1-adrenergicznych, istotne do receptorów serotoninerdycznych 5HT-2, alfa-2-adrenergicznych, dopaminergicznych D2 oraz w mniejszym stopniu – D1 i 5HT1A. W niewielkim stopniu ma też predylekcję do receptorów benzodiazepinowych i cholinergicznych M1. Zasadniczo główne wskazania do stosowania kwetiapiny obejmują chorobę afektywną dwubiegunową, schizofrenię i inne zaburzenia psychiatryczne, np. w przebiegu choroby Parkinsona.

Afazja jest poważnym neurologicznym objawem wynikającym z uszkodzenia kory mózgowej odpowiadającej za mowę. Najczęstsza etiologia afazji jest naczyniowa. Innymi rzadszymi jej przyczynami są: guzy i urazy mózgu oraz miejscowe stany zapalne. Analizowany opis przypadku przedstawia chorego z ostrą mieszaną afazją o stopniu umiarkowanym, która wystąpiła po wdrożeniu leczenia kwetiapiną. Afazja była jedynym objawem ogniskowym, nie towarzyszyły jej inne cechy ogniskowego uszkodzenia mózgowia. Zaburzenia mowy nie narastały, miały charakter stacjonarny i utrzymywały się przez cały okres leczenia przeciwpsychotycznego. Obecny stan wiedzy nie pozwala wyjaśnić mechanizmu zaburzenia, ale powszechnie znany jest fakt występowania hipotonii ortostatycznej jako działania niepożądanego kwetiapiny [4]. Nie odnotowaliśmy natomiast niskich wartości ciśnienia tętniczego krwi u naszego pacjenta. W przeciwieństwie do pierwszego opisu takiego przypadku z 2017 roku [1] nasz pacjent nie miał zdiagnozowanych potencjalnych czynników ryzyka chorób naczyniowych OUN, a mimo to wystąpiły u niego powikłania neurologiczne. Afazja może się także pojawić w przebiegu zmian organicznych, procesów eskpansyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. U analizowanego chorego badanie MRI głowy wykluczyło obecność zmian ogniskowych. Wykluczono też podłoże neurodegeneracyjne afazji, napad padaczkowy, zatrucie, zaburzenia metaboliczne czy infekcyjne.

W opisanych w literaturze przedmiotu przypadkach przebieg afatycznych zaburzeń mowy ma z reguły charakter fluktuujący, niestały, inny niż zaobserwowany u naszego pacjenta. Nie badaliśmy wpływu stosowanej farmakoterapii, ale warto podkreślić, że była ona niemodyfikowana od co najmniej kilku miesięcy. Oczywiście istnieje wiele leków, które mogą powodować afatyczne działania niepożądane [1]. O takim działaniu niepożądanym w kontekście neurologicznej praktyki klinicznej należy pamiętać w wypadku stosowania lamotryginy czy wigabatryny [10, 11]. Kwetiapina może wywoływać afazję przez swoją aktywność antydopaminergiczną. Badania pokazują, że zwiększony poziom dopaminy może poprawić funkcję mowy w transkorowej afazji ruchowej. Poprawa funkcji mowy znika, gdy poziom dopaminy obniża się [24, 25]. Niekorzystnym czynnikiem jest tutaj również zaawansowany wiek pacjenta ze względu na zmniejszanie się aktywności wątrobowej CYP3A4, głównego izoenzymu metabolizującego kwetiapinę u osób w podeszłym wieku [4].

W pracy założyliśmy, że w związku z zależną od dawki liniową farmakokinetyką kwetiapiny afazja jako działanie niepożądane wystąpiła w trakcie zażywania leku zgodnie z zaleceniami, bez przedawkowania substancji. Być może jednak u naszego chorego konieczne było wolniejsze wprowadzanie kwetiapiny w mniejszej dawce dobowej w porównaniu z dawką stosowaną u młodszych pacjentów. Istnieje zatem potrzeba prowadzenia dalszych analiz i obserwacji klinicznych chorych w trakcie farmakoterapii tym neuroleptykiem.

Wnioski

Na podstawie przedstawionego opisu przypadku można jedynie przypuszczać, że afazja może być bardzo rzadkim działaniem niepożądanym stosowania kwetiapiny. Podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu choroby neurodegeneracyjnej w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność w doborze farmakoterapii. Konieczne jest znalezienie optymalnego leku, w najmniejszym stopniu obciążonego powikłaniami neurologicznymi.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów przy pisaniu tej pracy.

Pacjent wyraził świadomą pisemną zgodę na publikację dotyczącego go opisu przypadku.

Piśmiennictwo

1. Chien CF, Huang P, Hsieh SW. *Reversible global aphasia as a side effect of quetiapine: A case report and literature review.* Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2017; 13: 2257–2260.
2. Sławek J. *Lewodopa jako złoty standard leczenia choroby Parkinsona.* Warszawa 9.04.2015 r. Materiał z sesji plenarowej. neuroedu.pl.
3. FDA News Release. *FDA approves first drug treat hallucinations and delusions associated Parkinson's disease;* April 29, 2016. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-hallucinations-and-delusions-associated-parkinsons-disease>.

4. Nakamura M, Seki M, Sato Y, Nagamine T. *Quetiapine-induced bradycardia and hypotension in the elderly – A case report*. *Innov. Clin. Neurosci.* 2016; 13(1–2): 34–36.
5. Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibadu G, De Sarro G. *Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: A review*. *Drugs Aging.* 2006; 23(12): 937–956.
6. Mazzucco S, Cipriani A, Barbui C, Monaco S. *Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: A systematic review*. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008; 8(8): 776–783.
7. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M i wsp. *Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial*. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006; 14(9): 767–776.
8. Carl D, Grüllich C, Hering S, Schabet M. *Responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis following ipilimumab therapy: A case report*. *BMC Res. Notes.* 2015; 8: 316.
9. Patel UH, Mir MA, Sivik JK, Raheja D, Pandey MK, Talamo G. *Central neurotoxicity of immunomodulatory drugs in multiple myeloma*. *Hematol. Rep.* 2015; 7(1): 5704.
10. Battaglia D, Iuvone L, Stefanini MC, Acquafondata C, Lettori D, Chiricozzi F i wsp. *Reversible aphasic disorder induced by lamotrigine in atypical benign childhood epilepsy*. *Epileptic Disord.* 2001; 3(4): 217–222.
11. Gil R, Neau JP. *Rapid aggravation of aphasia by vigabatrin*. *J. Neurol.* 1995; 242(4): 251–252.
12. Hill ME, Gordon C, Situnayake RD, Heath DA. *Sulfasalazine induced seizures and dysphasia*. *J. Rheumatol.* 1994; 21(4): 748–749.
13. Rodríguez E, Delucchi A, Cano F. *Neurotoxicidad por ciclosporina A en trasplante renal en niños [Neurotoxicity caused by cyclosporin A in renal transplantation in children]*. *Rev. Med. Chil.* 1992; 120(3): 300–303.
14. Curtin JP, Koonings PP, Gutierrez M, Schlaerth JB, Morrow CP. *Ifosfamide-induced neurotoxicity*. *Gynecol. Oncol.* 1991; 42(3): 193–196.
15. Puar HS. *Acute memory loss and nominal aphasia caused by phenylpropanolamine*. *South. Med. J.* 1984; 77(12): 1604–1605.
16. Spina R, Simon N, Markus R, Muller DWM, Kathir K. *Contrast-induced encephalopathy following cardiac catheterization*. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2016; 90(2): 257–268.
17. Sarno JB. *Transient expressive (nonfluent) dysphasia after metrizamide myelography*. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1985; 6(6): 945–947.
18. Matschke RG. *Allergische Reaktion bei Therapie mit Naftidrofuryl (Dusodril). Ein Fallbericht [Allergic reaction in therapy with naftidrofuryl (Dusodril). A case report]* *HNO.* 1987; 35(5): 219–221.
19. Higa GM, Wise TC, Crowell EB. *Severe, disabling neurologic toxicity following cisplatin retreatment*. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29(2): 134–137.
20. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. *Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics*. *CNS Drugs.* 2011; 25(6): 473–490.
21. Gunnström M, Ababneh D, Webster WS, Oakes D, Ritchie H. *Antipsychotic drugs cause bradycardia in GD 13 rat embryos in vitro*. *Reprod. Toxicol.* 2012; 34(3): 443–450.
22. Stahl SM. *Antipsychotic agents. W: Essential Psychopharmacology, 3rd ed.* Cambridge: University Press; 2008. S. 327–451.
23. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. *Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61(3): 331–339.

24. Klein RB, Albert ML. *Can drug therapies improve language functions of individuals with aphasia? A review of the evidence. Semin. Speech Lang.* 2004; 25(2): 193–204.
25. Gill SK, Leff AP. *Dopaminergic therapy in aphasia. Aphasiology.* 2012; 28(2): 155–170.

Adres: Elżbieta Ewa Szczygieł-Pilut
Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej w Krakowie
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
e-mail: eszczygiel@vp.pl

Otrzymano: 19.09.2019
Zrecenzowano: 3.11.2019
Otrzymano po poprawie: 14.11.2019
Przyjęto do druku: 11.12.2019