

# Bipolární afektivní porucha u pacientky s karcinomem prsu jako komplikace protinádorové léčby

MUDr. Birgita Slováčková, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ladislav Slováček, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Autoři popisují případ rozvoje bipolární afektivní poruchy u 45leté pacientky s karcinomem prsu v souvislosti s aplikovanou neoadjuvantní chemoterapií dle protokolu AC-TH. Kazuistika poukazuje na potenciální riziko systémové chemoterapie včetně premedikace ve smyslu psychotropního nežádoucího účinku a nutnosti mezioborové spolupráce, konkrétně pak s psychiatrem. Časná symptomatická psychofarmakologická intervence umožnila bezproblémové dokončení neoadjuvantní chemoterapie s následnou parciální mastektomií a exenterací axily včetně adjuvantní léčby (radioterapie, bioterapie a hormonální terapie).

**Klíčová slova:** karcinom prsu, chemoterapie, premedikace, psychotropní nežádoucí účinky.

## *Bipolar affective disorder in a female patient with breast cancer as a complication of anticancer therapy*

The authors report on a case of chemotherapy-induced bipolar disorder after non-adjuvant chemotherapy AC-TH in a 45-year-old woman with breast carcinoma. This case report highlights the potential risk of chemotherapy and premedication causing bipolar disorder. At the same time it indicates the need to cooperate with the psychiatrist. Early symptomatic psychopharmacological intervention enabled the smooth completion of non-adjuvant chemotherapy followed by partial mastectomy and axilla exenteration including adjuvant therapy (radiation therapy, biotherapy, hormonal therapy).

**Key words:** breast carcinoma, chemotherapy, psychotropic adverse side effect.

Psychiatr. prax; 2013; 14(3): 120–122

## Úvod

Řada literárních zdrojů uvádí, že cytostatika a léky používané v rámci premedikace před jejich aplikací, jsou látky s psychotropním účinkem, tj. mohou navodit u disponovaných jedinců psychické změny (1–3). Jedná se o projevy centrální neurotoxicity (dále jen CN) aplikovaných cytostatik, které negativně ovlivňují kvalitu života onkologicky nemocných (2). Projevy CN se mohou vyskytnout bezprostředně v průběhu léčby nebo časně po léčbě (hodiny, dny až týdny), oddáleně (dny až měsíce) a pozdně (měsíce až roky) (2). CN se vyznačuje pestrou škálou specifických i nespecifických příznaků, různým stupněm závažnosti a rozdílným časovým průběhem. Nejčastějšími projevy centrální neurotoxicity je akutní či subakutní encefalopatie. Projevy akutní či subakutní encefalopatie zahrnují bolesti hlavy, delirium a epileptické záchvaty. K jejich rozvoji dochází při aplikaci vysoké intravenózní dávky cytostatik nebo při intrathékální aplikaci cytostatik. Subakutní encefalopatie se vyznačuje iktovitým průběhem s multifokálními deficity s kvantitativní, ale i kvalitativní (deliriózní stav) poruchou vědomí. Obvykle vzniká po druhé až třetí intravenózní aplikaci cytostatika a trvá cca 2–3 dny. CT (computer tomography) vyšetření mozku a likvorový náleze je minimální, elektroencefalografické vyšetření (EEG) prokazuje hrubé abnormality (2, 3).

## Vlastní pozorování

Pacientka, 45 let, s tumorem pravého prsu diagnostikovaným v listopadu roku 2011, stádium ypT1b pN0 (0/18) M0, Grade 3, estrogen a progesteron-dependentní, histologicky verifikován lobulární karcinom, Her2/neu 2+, FISH s průkazem amplifikace. Pacientka v dětství prodělala appendektomii pro akutní apendicitidu, trpí polyvalentní alergií. Pacientka má středoškolské vzdělání, pracuje jako telefonní operátorka. Je vdaná, žije s manželem a dvěma dětmi, je nekuřačka, abúzus alkoholu neguje. V rodině pacientky se vyskytla nádorová onemocnění, pacientka je není schopna blíže specifikovat.

V léčbě tumoru pravého prsu byla u pacientky indikována neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie dle protokolu AC-TH (4x AC – doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> – obojí intravenózně v den 1 v intervalu 21 dnů se standardní premedikací setronovým antiemetikem (ondansetron intravenózně), inhibitorem působení substance P na NK-1 receptory (aprepitant perorálně), kortikosteroidem (dexamethason 12 mg intravenózně), H2-blokátorem (ranitidin 50 mg intravenózně) a antihistaminikem (bisulepin 2 mg intravenózně)). Následně bude aplikováno 12 cyklů paklitaxel v dávce 90 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 a trastuzumab

v dávce 4 mg/kg při 1. aplikaci a 2 mg/kg při 2.–12. aplikaci intravenózně.

Neoadjuvantní chemoterapie dle protokolu AC byla zahájena 17. října 2011. Aplikace cytostatik s premedikací v den 1 proběhla bez vážnějších komplikací. Dne 7. listopadu 2011 (v odstupu 3 týdnů po první aplikaci chemoterapie dle protokolu AC) byla pacientka přivezena RZP na Oddělení urgentní medicíny pro prekolapsový stav. Při objektivním vyšetření je pacientka psychomotoricky extrémně neklidná, prohlašuje se za „svatou“ a požaduje hovořit se „svatou Anežkou“. Pacientka odeslána pro nepřiměřené chování a emotivitu na psychiatrické vyšetření. Dle údajů od rodiny pacientka v posledním týdnu změnila své chování, věnovala se celé řadě aktivit, nadměrně uklízela, přestavovala byt, a to i v noci. Několik nocí téměř nespala. Psychiatr stav pacientky hodnotil jako psychotickou manickou epizodu v návaznosti na zahájení systémové chemoterapie. Pacientka přijata k hospitalizaci na onkologickou kliniku s cílem dovyšetřit ji a pozorovat. Pacientka byla kardiopulmonálně kompenzovaná (hodnota krevního tlaku byla 125/80, pulsu 80/min.). Parametry krevního obrazu byly v normě. Biochemické vyšetření krve neprokázalo abnormality v mineralogramu, v jaterních a ledvinových funkcích. EKG vyšetření neprokázalo žádné abnormality, hodnota

QT intervalu byla v normě. U pacientky bylo provedeno CT vyšetření mozku, které vyloučilo organické změny. V léčbě psychomotorického neklidu byl doporučen tiaprid intravenózně do celkové dávky 800 mg pro die.

Dne 8. listopadu 2011 provedeno kontrolní vyšetření psychiatrem, podle kterého se na rozvoji psychických změn podílel především kortikosteroid (dexamethason v dávce 8 mg denně, tj. ekvivalent 55 mg/den prednisonu), který pacientka i přes opakované poučení onkologem užívala v rámci premedikace od aplikace 1. cyklu chemoterapie do zahájení 2. cyklu chemoterapie (celkem po dobu 3 týdnů). Dexamethason v dávce 8 mg pro die se v rámci premedikace užívá jeden den před chemoterapií a v den podání chemoterapie. Psychiatrem byl v léčbě psychické dekompenzace doporučen bromazepam v dávce 6 mg pro die ve dvou dílčích dávkách v kombinaci s tiapridem v dávce do 800 mg pro die a zolpidem v dávce 10 mg na noc. I přes tuto léčbu byla pacientka nadále psychomotoricky agitovaná, bludy či halucinace neprodukovala. I přes tyto komplikace byl pacientce týž den aplikován dle plánu 2. cyklus systémové chemoterapie dle protokolu AC se stejnou premedikací dexamethasonem jako při aplikaci 1. cyklu.

Pro přetrvávající agitovanost a vzhledem k nasazenému tiapridu, který zvyšuje hladinu prolaktinu a u karcinomu prsu je kontraindikován, byla pacientka na žádost onkologa znovu přešetřena psychiatrem (9. listopadu 2011). Ten vysadil bromazepam pro jeho neúčinnost a tiaprid pro riziko zvýšení hladiny prolaktinu. Nově byl nasazen klonazepam v dávce 4 mg pro die ve dvou dílčích dávkách v kombinaci s quetiapinem v dávce 50 mg pro die ve dvou dílčích dávkách. V odstupu 3 dnů byla pacientka plánovaně přešetřena psychiatrem, který stav hodnotil jako aktuálně odplývající manický syndrom psychotické hloubky v návaznosti na systémovou chemoterapii a abúzus dexamethasonu. Pro dobrou toleranci quetiapinu byla jeho dávka navýšena na 100 mg pro die ve 3 dílčích dávkách a dávka klonazepamu ponechána na 4 mg pro die ve dvou dílčích dávkách. Po dobu aplikace chemoterapie bylo doporučeno psychiatrem léčbu quetiapinem ponechat a pacientku dále psychiatricky kontrolovat. V průběhu 3 týdnů došlo k úpravě psychického stavu pacientky. Třetí cyklus chemoterapie dle protokolu AC byl pro zajištění observace podán za hospitalizace dne 30. listopadu 2011 s kontrolním psychiatrickým vyšetřením. Aplikaci chemoterapie AC předcházela 2denní premedikace 8 mg dexamethasonu. Psychiatr u pacientky neshledal

psychotické ani patologické afektivní projevy, doporučil ponechat stávající léčbu olanzapinem. Čtvrtý cyklus chemoterapie AC včetně premedikace dexamethasonem byl na žádost pacientky podán ambulantní cestou (22. prosince 2011), bez komplikací.

Dne 12. ledna 2012 zahájena 1. aplikace paklitaxel/trastuzumab s premedikací 8 mg dexamethasonu bez komplikací. Všech 12 aplikací paklitaxel/trastuzumab (poslední aplikace – 5. dubna 2012) proběhlo bez komplikací. Dne 26. ledna 2012 na plánované psychiatrické kontrole stav pacientky hodnocen jako odeznělá manická epizoda psychotické hloubky. Při užívání quetiapinu se u pacientky objevil otok v obličejí se zarudnutím a sekrecí z nosu. Bylo provedeno vyšetření precipitace na užívané léky, které bylo v případě quetiapinu pozitivní. Psychiatrem byl quetiapin vysazen a nově nasazen olanzapin v dávce 10 mg pro die.

Dne 2. května 2012 byla provedena parciální mastektomie s exenterací uzlin v pravé axile (vyšetřeno 18 lymfatických uzlin – všechny negativní), byly zavedeny brachyterapeutické aplikátory k high dose ratio (HDR) brachyterapii do celkové dávky letal dose (LD) 12 Gy/4 frakce.

Dne 24. května 2012 byla pacientka znovu přešetřena psychiatrem pro poruchy krátkodobé paměti, poruchy soustředění, chronické bolesti kloubů a svalů, extrémní únavu a nevykonnost. Zvažován mírný depresivní výkyv, v popředí však kognitivní zhoršení v rámci „chemického mozku – chemobrain“. Ve snaze ovlivnit tyto obtíže byl nasazen piracetam v dávce 4 800 mg pro die ve dvou dílčích dávkách a extrakt gingo biloba v dávce 270 mg pro die ve třech dílčích dávkách a ponechán olanzapin v dávce 10 mg.

Od 19. června 2012 byla zahájena adjuvantní zevní radioterapie na oblast pravého prsu do celkové dávky LD 50 Gy/25 frakcí a adjuvantní bioterapie trastuzumabem po dobu 52 týdnů s premedikací bisulepinem. Po ukončení adjuvantní zevní radioterapie byla zahájena adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem po dobu 5 let.

Dne 21. srpna 2012 na plánované psychiatrické kontrole je pacientka bradypsychická, depresivně laděná, má snížený zájem o aktivity, je hypobulická, hypoergická, sociálně stažená. Psychiatrem stav pacientky hodnocen jako mírná depresivní fáze. Diferenciálně diagnosticky zvažován uměle vytvořený útlum olanzapinem, proto jeho dávka redukována z 10 mg na 5 mg pro die.

Dle kontrolního psychiatrického vyšetření dne 2. října 2012 dochází k prohloubení depresivní symptomatiky a zhoršení spánku. Pacientka pociťuje úzkost mezi lidmi, zhorši-

la se jí nálada, snížila se jí chuť k jídlu a ubyla na váze (3 kg za 1 měsíc). Stále měla problém donutit se do běžných a zájmových aktivit, musela hodně odpočívat. Z uvedených důvodů byl olanzapin znovu navýšen na 10 mg pro die. Nově bylo nasazeno aktivující antidepresivum bupropion v dávce 150 mg pro die v jedné dílčí dávce.

Dne 23. října 2012 opět kontrolní vyšetření psychiatrem. Náhlá pacientky se upravila do normy, pacientka klidná, usměvavá, zmírnila se jí únavnost, znovu zájem o dřívější aktivity. Také ubylo stížností na poruchy pozornosti a paměti. Pacientka bez větších problémů pokračovala v adjuvantní hormonální léčbě tamoxifenem a bioterapii trastuzumabem.

## Diskuze

Vzhledem k průběhu psychických změn a jejich časové návaznosti na protinádorovou léčbu na bázi systémové chemoterapie byla psychiatrická diagnóza u naší pacientky uzavírána jako organická bipolární afektivní porucha (v listopadu roku 2011 se po aplikaci 1. série systémové chemoterapie na bázi doxorubicinu a cyklofosfamidu s premedikací na bázi dexamethasonu rozvinula manická epizoda psychotické hloubky). Od května do září roku 2012 byla u pacientky zachycena depresivní epizoda.

Jako antimanikum a zároveň stabilizátor nálady byl zpočátku podáván quetiapin s velmi dobrým klinickým efektem a posléze olanzapin (vzhledem k toxoalergickému exantému s pozitivní precipitací na quetiapin). Při podrobnějším doplnění psychiatrické anamnézy (objektivizace od rodinných příslušníků) bylo zjištěno, že pacientka bývala v předchozích letech v jarních měsících zvýšeně aktivní s lepší náladou, naopak v podzimních měsících bývala depresivní, méně vykonná. Již zde je tedy patrné sezónní kolísání nálady, spíše subklinické, kdy nebylo třeba vyhledávat lékaře a pacientku výrazně nehandicapovalo v běžném denním fungování. V rodinné anamnéze byla také dohledána psychiatrická heredita (dva příbuzní z otcovy strany se psychiatricky léčí, rodinou však nebylo blíže specifikováno).

Je známo, že farmakologicky navozené psychotropní nežádoucí účinky představují vážnou komplikaci stavu u nemocných léčených pro somatické onemocnění (1, 2). Je nutno podotknout, že se stoupajícím počtem užívaných léků vzrůstá riziko lékových interakcí a výskyt nežádoucích účinků. Psychotropní nežádoucí účinky mohou kolísat od lehkých poruch nálady, úzkostných stavů či poruch koncentrace až do plně vyjádřené deprese, mánie, psychózy či deliria (1).

**Tabuľka 1.** Ekvivalentní dávky kortikosteroidů (modifikováno dle Warringtona) (8)

Kortikosteroid	Glukokortikoidová aktivita	Poločas (hod.)	Ekvivalentní dávka (mg)	Ekvivalentní dávka (mg)	Ekvivalentní dávka (mg)
hydrokortison	1	8–12	20	160	320
prednison	4	18–36	5	40	80
prednison	4	18–36	5	40	80
methyprednison	5	18–36	4	32	64
dexamethason	25	36–54	0,8	6,4	12,8

K rizikovým cytostatikům s psychotropním účinkem patří alkylační cytostatika – cyklofosfamid, ifosfamid a taxány (paklitaxel). V biologické léčbě jsou rizikové monoklonální protilátky typu rituximab (používaný v léčbě maligních lymfomů) a trastuzumab (používaný v léčbě HER2/neu pozitivních nádorů prsu a žaludku). Zmíněné monoklonální protilátky mohou zapříčinit rozvoj akutní i subakutní encefalopatie (1, 3, 5, 6).

Zásadní význam v protinádorové léčbě solidních nádorů na bázi systémové chemoterapie má premedikace, jejímž cílem je eliminovat nežádoucí účinky aplikovaných cytostatik, tj. nevolnost a zvracení (akutní i pozdní) a hypersenzitivní reakce. Obvykle jsou v rámci premedikace aplikována setronová antiemetika, kortikosteroidy, H<sub>2</sub>-blokátory a H<sub>1</sub>-antagonisté. I tato léčiva se tedy mohou podílet na rozvoji akutní polékové encefalopatie (3). Nejčastější jsou kortikosteroidy, které vedle řady jiných nežádoucích účinků mohou navodit rozmanité psychiatrické poruchy – depresi, mánie, delirium, psychotické a úzkostné poruchy (1). Souhrnně se komplex těchto symptomů a syndromů označuje v literatuře termínem „steroid psychosis“ (7, 8). Na výskyt kortikosteroidy indukovaných psychiatrických symptomů upozorňuje ve své práci Brown a kol., který zároveň poukazuje na velmi dobrý efekt olanzapinu (v dávce 2,5–20 mg pro die) v léčbě psychiatrických symptomů spojených s léčbou kortikosteroidy (7). Obdobně jako Brown a kol. upozorňuje na závažné psychiatrické symptomy spojené s léčbou kortikosteroid Warrington a kol. (8). Autor poukazuje na psychiatrické symptomy spojené s délkou užívání kortikosteroidů a jejich dávkou (tabuľka 1).

Dle Warringtona je dávka do 40 mg/den prednisonu málo riziková (incidence psychiatrických poruch 1,3%), dávka 41–80 mg/den prednisonu vede k rozvoji psychiatrických poruch u 4,6% pacientů a dávka > 80 mg/den prednisonu vede k incidenci 18,4% (8). Dle Milanlioglu

a kol. je rizikovou dávkou 59,5 mg/den prednisonu a jeho ekvivalentu (9). V případě krátkodobé léčby (řádově dny a týdny) se jedná o projevy charakteru euforie a hypománie. V případě dlouhodobé léčby kortikosteroidy (řádově měsíce) se jedná o projevy charakteru deprese (8). Warrington ve své práci dále upozorňuje, že v případě, kdy nelze redukovat dávku kortikosteroidů, je zapotřebí zvážit zajištění pacienta antipsychotikem či stabilizátorem nálady v prevenci rozvoje psychiatrických symptomů (8). Muzyk a kol. uvádí, že kortikosteroidy indukovaná psychóza se vyznačuje spektrem psychických změn, které se mohou v průběhu užívání kortikosteroidů vyskytnout (10). Mezi tyto symptomy patří agitovanost, anxieta, insomnie, předrážděnost, poruchy chování, mánie, deprese, bludy, halucinace. Kortikosteroidy indukované psychiatrické symptomy jsou klasifikovány do 3 stupňů (grade): Grade 1: nepatologická, subklinická euforie. Grade 2: reverzibilní akutní nebo subakutní mánie a/nebo deprese. Grade 3: bipolární porucha s relapsy i bez závislosti na kortikosteroidech (10). Muzyk a kol. uvádí, že psychiatrické symptomy se často mohou rozvinout již po čtyřech dnech užívání kortikosteroidů. Delirium se může rozvinout po několika málo dnech, psychóza po 7 dnech a mánie a deprese po 2–3 týdnech užívání kortikosteroidů (10). Autor Milanlioglu a kol. ve své práci upozorňuje na zásadní problém spojený s dlouhodobou léčbou kortikosteroidy a to, že diagnostika psychiatrických poruch v souvislosti s kortikoterapií je minimální (pouhých 3–6%) (9). Autor dále uvádí, že mnoho pacientů má pouze projevy nepatologického charakteru, tj. projevy subklinické euforie (9).

### Závěr

Kazuistika poukazuje na potenciální riziko systémové chemoterapie včetně její premedikace ve smyslu psychotropního nežádoucího účinku a nutnosti mezioborové spolupráce,

konkrétně pak s psychiatrem. Také poukazuje na to, že je nutno myslet na individuální senzitivitu a reaktivitu každého jedince a přihlížet na jeho premorbidní historii. Časná symptomatická psychofarmakologická intervence umožnila bezproblémové dokončení neoadjuvantní chemoterapie s následnou parciální mastektomií a exenterací axily včetně adjuvantní léčby (radio-terapie, bioterapie a hormonální terapie).

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)

### Literatura

1. Slováček L, Slováčková B. Polékové halucinatorní syndrom u pacientky s karcinomem prsu. *Onkologie* 2012; 6: 37–39.
2. Herman E, Praško J, Seifertova D, et al. Konziliární psychiatrie, Medical Tribune CZ, Praha, Galen 2007.
3. Zapletalová O. Neurologické komplikace protinádorové léčby. *Neurol Pro Praxi* 2003; 5: 249–252.
4. Ziske CG, Schottker B, Gorschluter M, Mey U, Kleinschmidt R, Schlegel U. Acute transient encephalopathy after paclitaxel infusion: report of free cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 629–631.
5. Nicolao P, Giommetto B. Neurological toxicity of ifosfamid. *Oncology* 2003; 65: S11–S16.
6. Pelgrims J. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamid-induced encephalopathy. Report of 12 cases and review of the literature. *Br J Cancer* 2000; 82: 291–294.
7. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranipe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004; 83: 277–281.
8. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1361–1367.
9. Milanlioglu A, Gulec M. Risperidone Treatment in a Steroid-Induced Psychosis Case. *J Psych Neurol Sciences* 2011; 24: 80–84.
10. Muzyk AJ, Holt S, Gagliardi JP. Corticosteroid psychosis: Stop therapy or add psychotropics? *Current Psychiatry* 2010; 9: 61–69.

Článek je převzatý z  
*Psychiatr. praxi* 2013; 14(2): 69–71.

**MUDr. Birgita Slováčková, Ph.D.**

Psychiatrická klinika FN Hradec Králové  
Sokolská 581, 500 03 Hradec Králové  
slovackova@fnhk.cz