

Zaburzenia psychiatryczne pacjentów z Zespołem Delecji 22q11

Maja Krefft

Centrum Diagnostyczno – Terapeutyczne
Chorób Rzadkich we Wrocławiu

01.12.2021

Dlaczego del22q11.2?

- Diagnoza del22q11 stanowi największy znany czynnik ryzyka rozwinięcia zaburzeń psychotycznych **20-30%**
- Zaburzenia **lękowe** oraz **nastroju** są częstsze w populacji pacjentów z del22q11, którzy rozwijają zaburzenia **psychotyczne**
- Pacjenci z del22q11.2 prezentują znacząco **niższe wyniki** w zakresie funkcjonowania intelektualnego, wyników szkolnych, uwagi, pamięci oraz szybkości przetwarzania informacji
- Poziom IQ nie jest skorelowany z występowaniem zaburzeń psychicznych
- Pacjenci z del22q11 prezentują nasilenie trudności w rozwijaniu **umiejętności społecznych**

NIE TYLKO PREDYSPOZYCJE, ALE TEŻ CZYNNIKI RYZYKA ROZWINIĘCIA CHOROÓB PSYCHICZNYCH!

Resilience

- elastyczność, sprężystość, odporność, zdolność do regeneracji sił
- pozytywna adaptacja osób narażonych na duże ryzyko, przeciwności losu i zdarzenia traumatyczne

F = Feelings

R = Relax and feel good

I = I can do it! I can try my best!

E = Explore solutions and coping step plans

N = Now reward yourself! You've done your best!

D = Don't forget to practice

S = Smile! Stay calm for life

Czego się spodziewać?

- **73-90%** pacjentów spełnia kryteria diagnostyczne przynajmniej jednego zaburzenia psychicznego
- **35-55%** ADHD (częściej u płci męskiej?)
- **13-64%** zaburzenia nastroju
- **30%** Zaburzenia psychotyczne
- **30%** Zaburzenia lękowe (częściej u płci żeńskiej?)
 - 15-27% zaburzenia lękowe uogólnione
 - 3-10% zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
 - 5-8% lęk separacyjny
 - 17-46% fobie
- **14-50%** Autyzm dziecięcy
- **18,5%** Zaburzenia zachowania (opozycyjno-buntownicze)

vs.

- **10-20% (13%)**
- **3-5%**
- **3-7%**
- **1,7%**
- **0,5-1%**
- **2-5%**

- **0,1-0,6%**
- **2-16%**

Zachowanie mniejszych pacjentów < 6 r.ż.

- Child Behavior Checklist (CBCL) – dokumentacja zachowania dziecka z wyłonieniem profilu zaburzeń.

ZACHOWANIA
WYCOFANE



ZABURZENIA
NASTROJU

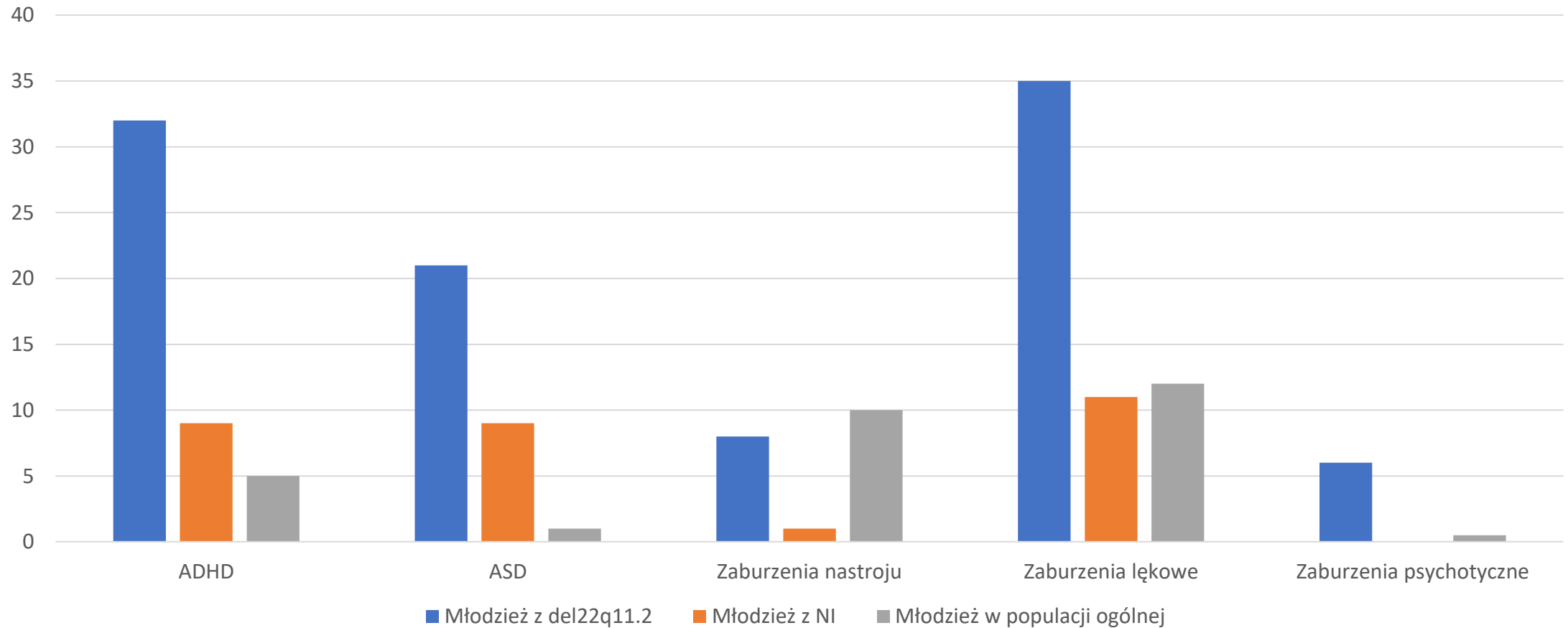
CAŁOŚCIOWE
ZABURZENIA ROZWOJU

Wykluczono wpływ opóźnienia rozwoju mowy z powodu rozszczepu podniebienia oraz niepełnosprawności intelektualnej!

- Hiperaktywność
- Skupienie na sobie
- Trudności społeczne

- Brak współpracy
- Impulsywność
- Zdezorganizowane zachowania

Zaburzenia psychiczne u młodzieży z DS22q



Del22q11 i ADHD

- Najczęstsze zaburzenie psychiczne współwystępujące z zespołem
- Prezentacja kliniczna różni się od tej u pacjentów z idiopatycznym ADHD – **ryzyko nierozpoznania!**
- Częstszy podtyp z **zaburzeniami uwagi** (79% vs. 20% - odwrotnie niż w populacji ogólnej)
- Mniej objawów zaburzeń opozycyjno-buntowniczych oraz zaburzeń zachowania
- **Więcej współwystępujących zaburzeń** lękowych (37,5%) i depresyjnych
- Rodzice pacjentów z del22q11 i ADHD zgłaszają większe zaburzenia funkcji wykonawczych: umiejętności planowania, organizowania, samokontroli, stwierdzone również w chorobie dwubiegunowej oraz schizofrenii
- Współwystępowanie zaburzeń psychicznych w rodzinie?

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

BRAK UWAGI

Co najmniej **6** z następujących objawów braku uwagi utrzymywało się przez co najmniej **6 miesięcy** w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnych z poziomem rozwoju dziecka.

1. częste **niezwracanie bliższej uwagi na szczegóły** lub częste beztroskie **błędy** w pracy szkolnej, pracy lub w innych okolicznościach.
2. częste niepowodzenia w **utrzymaniu uwagi** na zadaniach lub czynnościach związanych z zabawą.
3. często wydaje się **nie słyszeć** co zostało do niego (do niej) powiedziane.
4. częste niepowodzenia w postępowaniu według **instrukcji** albo w kończeniu pracy szkolnej, pomocy w domu lub obowiązków w miejscu pracy (ale nie z powodu zachowania opozycyjnego, ani niezrozumienia poleceń).
5. często upośledzona umiejętność **organizowania** zadań i aktywności.
6. częste **unikanie** lub silna **niechęć** do takich zadań, jak praca domowa wymagająca wytrwałego wysiłku umysłowego.
7. częste **gubienie** rzeczy niezbędnych do niektórych zadań lub czynności, jak wyposażenie szkolne, ołówki, książki, zabawki lub narzędzia.
8. często łatwa **odwracalność uwagi** przez zewnętrzne bodźce.
9. częste **zapominanie** w toku codziennej aktywności.

Del22q11 i zaburzenia lękowe

- Znacznie **gorsze funkcjonowanie** globalne i społeczne w porównaniu do pacjentów z innymi współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi
- Silny **predyktor** późniejszych zaburzeń psychotycznych – rola wczesnej interwencji i ścisłego monitorowania!
- Zaburzenia lękowe są często silnie związane z zaburzeniami **depresyjnymi**
- Częściej występują wśród pacjentów **pediatrycznych**
- Tendencja do występowania **wielu rodzajów** zaburzeń lękowych u jednego pacjenta, najczęściej zaburzenie lękowe uogólnione, specyficzne fobie oraz fobia społeczna
- Wśród dorosłych większe rozpowszechnienie **lęku napadowego**, który może być związany z rozwinięciem zaburzeń psychotycznych

Zaburzenie lękowe uogólnione

A. Co najmniej **sześciomiesięczny okres** wyraźnego napięcia, zaniepokojenia i obaw o codzienne wydarzenia i problemy.

B. Co najmniej **cztery** spośród następujących objawów muszą być obecne, w tym co najmniej jeden spośród objawów od (1) do (4):

Objawy pobudzenia układu autonomicznego

- (1) Palpitacje lub mocne bicie serca lub przyspieszone bicie serca.
- (2) Pocenie się.
- (3) Drżenie ciała.
- (4) Suchość w jamie ustnej (niewywołana lekami lub odwodnieniem).

Objawy z okolic klatki piersiowej i brzucha

- (5) Trudności z oddychaniem.
- (6) Uczucie dławienia się.
- (7) Ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.
- (8) Nudności lub dyskomfort w okolicy brzucha (np. ucisk w żołądku).

Objawy związane z funkcjonowaniem mózgu i umysłem

- (9) Zawroty głowy, trudności z utrzymaniem równowagi lub zasłabnięcia.
- (10) Poczucie depersonalizacji lub derealizacji.
- (11) Lęk przed utratą kontroli, popadnięciem w obłąd lub zemdleniem.
- (12) Lęk przed śmiercią.

Objawy ogólne

- (13) Przyływy zimna i gorąca.
- (14) Odczucia drętwienia i mrowienia.

Objawy napięcia

- (15) Napięcia lub bóle mięśni.
- (16) Niepokój ruchowy i niemożność odprężenia się.
- (17) Uczucia wzmożonej czujności lub napięcia emocjonalnego.
- (18) Uczucie dławienia lub ucisku w gardle lub trudności z przełykaniem.

Inne objawy niespecyficzne

- (19) Tendencja do wygórowanego reagowania przestraszeniem na pomniejsze sytuacje zaskoczenia.
- (20) Trudności z koncentracją uwagi i uczucie pustki w głowie związane z niepokojem i obawami.
- (21) Stała drażliwość.
- (22) Trudności z zasypianiem związane z zamartwianiem się.

Lęk napadowy

- wystąpienia w ciągu **około miesiąca** co najmniej **kilku** napadów lęku z objawami autonomicznymi (wymienionymi poniżej) w sytuacjach, w których brak jest obiektywnego zagrożenia,
- napady pojawiają się bez związku ze znaną czy przewidywalną przyczyną, trwają **kilka-kilkanaście minut** (mniej niż 2h)
- pomiędzy napadami lęku następuje względne uwolnienie się od objawów lęku (co nie wyklucza obecności obaw przed wystąpieniem kolejnych napadów lęku, czyli tzw. lęku antycypacyjnego, inaczej lęku oczekiwania).
- Napadom paniki niemal zawsze towarzyszy **wtórny lęk przed śmiercią** (np. zawałem, uduszeniem się) lub **utratą kontroli** (np. „utratą zmysłów” lub chorobą psychiczną).
- Napadom paniki towarzyszą nieprzyjemne **doznania somatyczne**, w tym autonomiczne. Objawy napadów paniki występujące u poszczególnych osób mogą się różnić. Najczęstszymi z nich są: drżenie, palpitacje serca, ból w klatce piersiowej, duszność, uczucie dławienia, braku tchu, przyspieszony oddech, pocenie się, uderzenia gorąca, zawroty głowy, derealizacja, depersonalizacja, parestezje, nudności.

Del22q11.2 i depresja

- Zaburzenia nastroju mogą być związane z upośledzonym rozwojem **funkcjonowania społecznego** i wynikać z niedojrzałych szlaków dojrzewania regulacji nastroju
- Zakłada się raczej większą skłonność do **labilności nastroju**, bez spełniania kryteriów rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej
- Występowanie depresji jest związane ze zwiększonym ryzykiem choroby afektywnej dwubiegunowej, ale związek ten nie został udowodniony w 22q11.2DS

Depresja

Według klasyfikacji ICD-10, aby stwierdzić występowanie epizodu depresyjnego, muszą występować przez co najmniej **dwa tygodnie** przynajmniej **dwa** z trzech poniższych objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań i zdolności do radowania się (anhedonia),
- zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości i zmniejszenia aktywności,

oraz **dwa** lub więcej spośród następujących objawów:

- osłabienie koncentracji i uwagi,
- niska samoocena i mała wiara w siebie,
- poczucie winy i małej wartości,
- pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości,
- myśli i czyny samobójcze,
- zaburzenia snu,
- zmniejszony apetyt.

Del22q11 i zaburzenia opozycyjno-buntownicze

- Podobna częstotliwość jak w grupie pacjentów z **niepełnosprawnością intelektualną**
- Bardzo rzadkie zaburzenia zachowania
- Silniejsze natężenie objawów **w środowisku rodzinnym**. Poza rodziną pacjenci opisywani są raczej jako introwertyczni

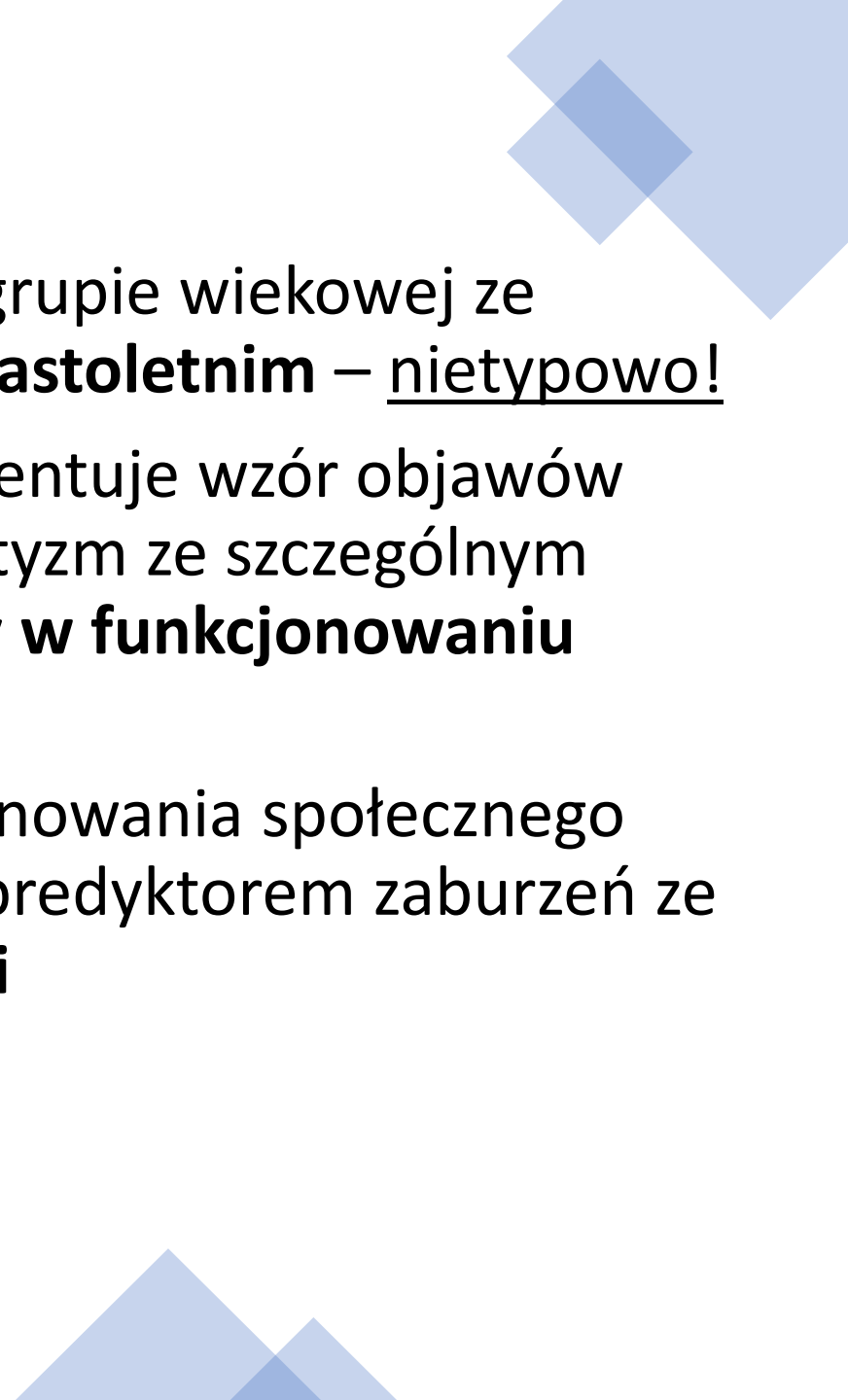
Zaburzenia opozycyjno-buntownicze

Wzorzec negatywistycznych, wrogich i buntowniczych zachowań, które utrzymują się przez okres co najmniej **6 miesięcy**. Należy stwierdzić występowanie przynajmniej **czterech** zachowań z poniższej listy:

- 1) osoba często traci panowanie nad sobą
- 2) często kłóci się z dorosłymi
- 3) często buntuje się lub odmawia zastosowania się do wymagań lub zasad wyznaczanych przez dorosłych
- 4) często rozmyślnie dokucza innym
- 5) często obwinia innych za własne błędy lub niewłaściwe zachowanie
- 6) często jest przewrażliwiona lub drażliwa wobec innych
- 7) często jest gniewna lub rozzalona
- 8) często jest złośliwa lub mściwa



Del22q11 i
zaburzenia ze
spektrum autyzmu

- Opisywane w każdej grupie wiekowej ze **szczytem w okresie nastoletnim – nietypowo!**
 - Część pacjentów prezentuje wzór objawów przypominających autyzm ze szczególnym naciskiem na **deficyty w funkcjonowaniu społecznym**
 - Upośledzenie funkcjonowania społecznego może być wczesnym predyktorem zaburzeń ze **spektrum schizofrenii**
- 

Autyzm dziecięcy

A. Nieprawidłowy lub upośledzony rozwój wyraźnie widoczny **przed 3. rokiem życia** w co najmniej jednym z następujących obszarów:

- (1) Rozumienie i ekspresja językowa używane w społecznym porozumiewaniu się.
- (2) Rozwój wybiórczego przywiązania społecznego lub wzajemnych interakcji społecznych.
- (3) Zabawa funkcjonalna lub symboliczna.

(2) Jakościowe nieprawidłowości wzajemnych interakcji społecznych, manifestujące się w co najmniej dwóch z następujących obszarów:

- (a) niedostateczne wykorzystywanie **kontaktu wzrokowego, wyrazu twarzy**, postawy ciała i gestów do odpowiedniego regulowania interakcji społecznych,
- (b) niedostateczny (adekwatnie do wieku umysłowego i pomimo licznych okazji) rozwój **związków rówieśniczych**, obejmujących wzajemne współdzielenie zainteresowań, aktywności i emocji,
- (c) **brak odwzajemniania społeczno-emocjonalnego**, przejawiający się upośledzeniem lub odmiennością reagowania na emocje innych osób; lub brak modulowania zachowania odpowiednio do społecznego kontekstu; lub słaba integracja zachowań społecznych, emocjonalnych i komunikacyjnych,
- (d) **brak spontanicznej potrzeby** dzielenia z innymi osobami radości, zainteresowań lub osiągnięć (np. brak pokazywania, przynoszenia lub wskazywania innym ludziom przedmiotów osobistego zainteresowania).

Del22q11 i zaburzenia psychiatryczne

- **30%** pacjentów prezentuje zaburzenia psychiatryczne, a **20-25%** spełnia kryteria rozpoznania schizofrenii
- Objawy ujawniają się najczęściej ok **12-17 r.ż.**
- Zaburzone **funkcjonowanie społeczne** jest jednym z predyktorów późniejszego rozwoju zaburzeń psychiatrycznych
- Zespół Del22q11.2 uważany jest za **biologiczny model** służący do poznania zaburzeń psychiatrycznych.
- Gen Catechol-O-methyltransferase (**COMT**) rozpatrywany jako kandydat do zgłębiania etiologii zaburzeń psychiatrycznych znajduje się w brakującym regionie
- **Mniej ostry** przebieg, późniejszy początek z mniejszą ilością objawów negatywnych u pacjentów 22q11 (ale badania są podzielone)
- Najczęściej wypowiedane są treści **paranoidalne** – myślenie konkretne i deficyty w myśleniu abstrakcyjnym utrudniają odbiór sygnałów społecznych

Czerwona lampka: Doznania podobne do psychotycznych (Psychotic-like experiences)

- Zwiewne, **subkliniczne** objawy, nie spełniają kryteriów zaburzeń psychicznych
- **Czynnik ryzyka** późniejszego rozwoju schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych, w tym **samobójstwa**
- Dość powszechne, dotyczą ok **8%** populacji ogólnej
- Objawy podobne do pozytywnych: podejrzliwość, nastawienie ksobne, dziwaczne poglądy, doznania, ale w przeciwieństwie do urojeń i omamów **nie wpływają istotnie na funkcjonowanie pacjenta**

RYZIKO ROZWINIĘCIA  **ROZWINIE SIĘ**

Del22q11 i cechy schizotypowe

- Długotrwały przebieg o trudnym do uchwycenia początku
 1. nastawienia ksobne, z wyłączeniem urojeń odnoszących
 2. dziwne wierzenia lub myślenie magiczne, które wpływają na zachowanie i są niezgodne z normami danej kultury (np. zabobony, wiara w jasnowidztwo, a w wypadku dzieci i nastolatków dziwaczne fantazje i zainteresowania)
 3. niezwykle doświadczenia zmysłowe, z uwzględnieniem złudzeń fizjologicznych
 4. dziwne myślenie i mowa (np. niejasne, szczegółowe, metaforyczne, kunsztowne lub stereotypowe)
 5. podejrzliwość i nastawienia paranoidalne
 6. niedostosowany lub ograniczony afekt
 7. zachowanie lub wygląd, które są dziwaczne, ekscentryczne albo osobliwe
 8. brak bliskich przyjaciół lub powierników innych niż krewni pierwszego stopnia
 9. nadmierny lęk społeczny, który nie znika wraz z zacieśnianiem znajomości i kojarzy się raczej z objawami paranoidalnymi, niż z negatywnymi sądami na swój temat.

OBECNE ZARÓWNO U PACJENTÓW Z DEL22Q11 ZE SCHIZOFRENIĄ I BEZ CO WSKAZUJE NA GENETYCZNĄ PODDATNOŚĆ NA PSYCHOZĘ W TYM ZESPOLE.

Schizofrenia

Co najmniej **1** z wymienionych: -echo myśli, nasyłanie, zabieranie, odstąpienie myśli -**urojenia** oddziaływania, wpływu lub owładnięcia -głosy omamowe komentujące lub dyskutujące - inne utrwalone urojenia o dziwacznej lub niedostosowanej kulturowo treści

Lub co najmniej **2** z wymienionych: -utrwalone **omamy** z zakresu jakiegokolwiek zmysłu, występujące każdego dnia w ciągu co najmniej 1 miesiąca i towarzyszą im **urojenia**-mogą być zwiewne -rozkojarzenie lub niedostosowanie wypowiedzi, neologizmy, przerwy lub wstawki w toku myślenia, -zachowania katatoniczne (pobudzenie, osłupienie, zastyganie lub gibkość woskowa, negatywizm, mutyzm) -objawy negatywne: apatia, zubożenie wypowiedzi, spłylenie reakcji emocjonalnych, które nie są spowodowane depresją lub lekami neuroleptycznymi)

Kryterium czasu: **1 miesiąc**

Czy wada serca ma znaczenie?

	Del 22q11.2 + wada serca	Del 22q11.2 bez wady serca	Pacjenci z wrodzoną wadą serca
Zaburzenia lękowe	41%	33%	25%
ADHD	37%	41%	6%
Zaburzenia psychiatryczne	71%	64%	13%

Wrodzona wada serca nie była również związana z częstością występowania deficytów neuropsychicznych pomimo wpływu na wczesny rozwój pacjentów.

Postępowanie

- Ponad **60%** pacjentów korzysta z konsultacji psychiatrycznej w czasie swojego życia, ale **mniej niż połowa kontynuuje terapię**
- Tylko **20%** pacjentów z zaburzeniami psychicznymi otrzymuje **neuropsychofarmakoterapię** – nie jest to poparte problemami ze skutecznością czy bezpieczeństwem stosowanych leków
- Opóźnienie włączenia farmakoterapii zaburzeń depresyjnych i lękowych może przyspieszać rozwój zaburzeń psychotycznych
- Nastolatkomie powinni być w **stałej kontroli psychiatrycznej** ze względu na szczyt występowania dużych zaburzeń psychicznych w tym wieku
- Postępowanie psychoterapeutyczne i farmakoterapeutyczne z zakresie zaburzeń koncentracji, nastroju, lękowych usprawnia funkcjonowanie społeczne pacjentów, co ma znaczenie dla ich późniejszego funkcjonowania

- Dzieci w okresie szkolnym powinny być ściśle monitorowane i wspomagane pod kątem **zaburzeń koncentracji**.
 - Treningi rodzicielskie
 - Psychoedukacja
 - Interwencje behawioralne
 - Dostosowanie środowiska szkolnego
 - Farmakoterapia ADHD: psychostymulanty oraz leki niestymulujące
- Deficyty w zakresie **funkcjonowania społecznego** powinny stanowić przedmiot podejmowanych interwencji
 - Trening umiejętności społecznych
 - Włączanie w aktywności grupowe
 - Terapia poznawczo behawioralna skupiona na nauce umiejętności społecznych
- **Badania przesiewowe** w kierunku zaburzeń nastroju oraz lękowych przez całe życie pacjenta jako prewencja lub opóźnienie rozwinięcia zaburzeń psychiatrycznych
 - Terapia poznawczo-behawioralna
 - Farmakoterapia

- Ścisłe monitorowanie **objawów prodromalnych** zaburzeń psychiatrycznych oraz objawów schizofrenii
 - Badania nad rolą kwasów omega-3 w postępowaniu w objawach prodromalnych psychozy
 - Psychoedukacja
 - Techniki relaksacyjne i redukcji stresu
 - Farmakoterapia: leki neuroleptyczne

ZABURZENIA PSYCHICZNE SILNIE OBNIŻAJĄ ZDOLNOŚCI ADAPTACYJNE PACJENTÓW!



maja.kreffft@gmail.com