

22q11.2ds, psykose og behandling med metyrosin (Demser®)

Nevrohabilitering ved tidlig ervervet
funksjonshemming og genetiske syndromer –
Tromsø 14.-15.10.15



Tittel/forfattere

Metyrosine treatment in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome, psychosis and ultra-rapid mood cycling with very poor response to anti-psychotics. A case study

Maria Hagen Engebretsen, psykiater, Oslo Universitetssykehus

Arvid Nikolai Kildahl, psykologspesialist, Oslo Universitetssykehus

Iver Harald Høy, MD, Oslo Hospital/Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Trine Lise Bakken, PhD, MHSc, Oslo Universitetssykehus

22q11.2ds

Velocardiofacialt syndrom, DiGeorge syndrom
+++

Skyldes en delesjon på den lange armen til
kromosom 22

90 % er nyoppståtte mutasjoner

Over 180 symptomer knyttet til syndromet, dvs.
at fenotypen kan variere mye

Nest vanligste genetiske syndrom

Medfødte hjertemisdannelser

Primær hypoparathyroidisme (hypokalsemi)

Thymusaplasi eller –hypoplasi (immunsvikt)

Dysmorfe ansiktstrekk

Thyroidesykdommer

Psykisk sykdom ved 22q11

Kan ha lett utviklingshemming/nedre normalområde

Autismespekterlidelser

ADHD

Angstlidelser

Schizofreni – ca. en tredjedel

Depresjon



Anne

Midten av tyveårene

Oppvokst i en stabil familie med gode sosioøkonomiske forhold

Lite problemer frem til sent i tenårene

Men har vært litt ekstra med henne i forhold til søsken (VSD som tilhelet spontant, langsom vekstutvikling, sen menarche, strabisme, ekstra matteundervisning, sosial fungering)



Sykdomsforløp

Graves sykdom i 19-års alder, samtidig debut av psykosesymptomer (hallusinasjoner, vrangforestillinger, paranoiditet)

Ble thyrectomert og substituert med Levaxin, men psykosesymptomene vedvarte



Hadde en kort innleggelse, deretter forsøk på poliklinisk behandling, før hun igjen ble innlagt

Fikk etter hvert diagnosen schizoaffektiv lidelse, ultra rapid cycling

Alt av antipsykotika ble forsøkt, inkludert Leronex

Symptomer

Vrangforestillinger rundt egen kropp; trodde hun var gravid, at hun hadde født seg selv, at hun hadde født sin mor

Hørselshallusinasjoner; negative, kommenterende stemmer. Kunne feiltolke dette som at personalet eller familien mobbet henne

Raske stemningssvingninger og mye angst

Utageringer ved stort symptomtrykk

Det ble startet opp med metyrosine (Demser®)
ved Oslo Hospital



COMT

Genet som koder for COMT (Catechol –O-
methyltransferase) ligger på den biten av
kromosom 22 som er borte ved 22q11, dvs at
de har ett gjenværende gen på det andre
kromosomet

COMT er ett av enzymene som metaboliserer
dopamin, adrenalin og noradrenalin



Mangel på ett fungerende gen for COMT gjør at reguleringen av COMT er forstyrret

Man tror at dette gir økt nivå av dopamin presynaptisk

Det er mulig dette er en av årsakene til at personer med 22q11 har økt risiko for atferdsvansker og psykisk sykdom

Metyrosin

Metyrosin påvirker den biologiske oppbyggingen av dopamin ved å blokkere et enzym (thyrosinhydroxylase) som deltar i oppbyggingen av dopamin

Man "erstatter" det manglende COMT-enzymet med metyrosin for å normalisere dopaminnivået presynaptisk

Virker det?

Først forsøkt som monoterapi – de så effekt på stemningssvingningene, men ikke på daglig fungering

I kombinasjon med små doser antipsykotika – noe bedring. Det ble gjort et seponeringsforsøk fordi man var i tvil om effekten, det tilkom da en forverring



Ved innleggelse ved PUA:

Metyrosine i kombinasjon med Risperidon (1 + 1,5 mg) og Seroquel (50 + 100 mg)

Pasienten hadde fremdeles psykosesymptomer, men i mindre grad enn tidligere. Kunne gjøre godt rede for seg, hadde noe sykdomsinnsikt. Færre utageringer.

Betydelig forverring ved seponering etter to uker på PUA (fordi det ikke var mulig å få tak i medikamentet)

Var uten metyrosin i 3-4 måneder, vi gjorde da et behandlingsforsøk med litium og metyldopa (hemmer et enzym som omdanner L-DOPA til dopamin), uten effekt

Bedring av hallusinasjoner, vrangforestillinger og
aggresjon etter oppstart med metyrosine
Også bedret sykdomsinnsikt, mindre negative
symptomer



Table 1. The PANSS scores before and after metyrosine medication in the specialized unit

PANSS		Mode score		Mean score	
		Before	After	Before	After
Positive symptom scale	1. Delusions	5	3	4,8	3,3
	3. Hallucinations	4	3	3,7	3,4
	4. Hyperactivity	5	3	5,2	3,3
	7. Hostility	5	3	5,1	3,4
Negative symptom scale	2. Emotional withdrawal	4	3	4,2	2,9
	4. Passive/apathetic social withdrawal	4	3	4,0	2,9
General psychopathology scale	5. Mannerisms and posturing	4	3	3,8	3,2
	7. Motor retardation	4	3	4,3	3,0
	14. Poor impulse control	6	3	5,8	2,9
	16. Active social avoidance	3	2	3,4	2,4



Table 2. The ABC scores before and after metyrosine medication in the specialized unit

ABC	Score before	Score after	Max. score	90 percent ile
Irritability 15 items	39	16	45	21
Lethargy 16 items	33	11	48	15
Stereotypy 7 items	0	2	21	5
Hyperactivity 16 items	25	16	48	17
Inappropriate speech 4 items	4	2	12	5



Metyrosin og psykose/aggresjon

Det finnes tre genotyper av COMT:

Val108/Val108 – høy aktivitet av COMT

Val108/158Met – middels aktivitet

158Met/158Met – lav aktivitet



Pasienter med schizofreni som har 158Met
genet har økt risiko for aggresjon og voldelig
atferd

Hva med pasienter med 22q11 som har 158Met-
varianten av det gjenværende genet?

Hvordan går det?

Har bodd i kommunal leilighet med
personalbase i over ett år

Har 2:1 bemanning

Har hatt en kort akuttinnleggelse etter
utskrivelse

Er fremdeles syk, har psykosesymptomer og
affektive svingninger



Lar seg lettere håndtere ute
Økt livskvalitet hos pasienten : tegner/maler
igjen, mer ute på aktiviteter



Takk for oppmerksomheten!

