

# ESQUIZOFRENIA FAMILIAR

*“...el psicotipo predisponente para la esquizofrenia.”*

*Kretschmer, 1921*

*“...parece existir una somatosis hereditaria en la estirpe de los esquizofrénicos.”*

*Luxemburger, 1955*

Sara Bertolín

Ana Ibáñez

Javiera Uribe

**R2 PSQ H.U.Bellvitge**

*Abril 2015*

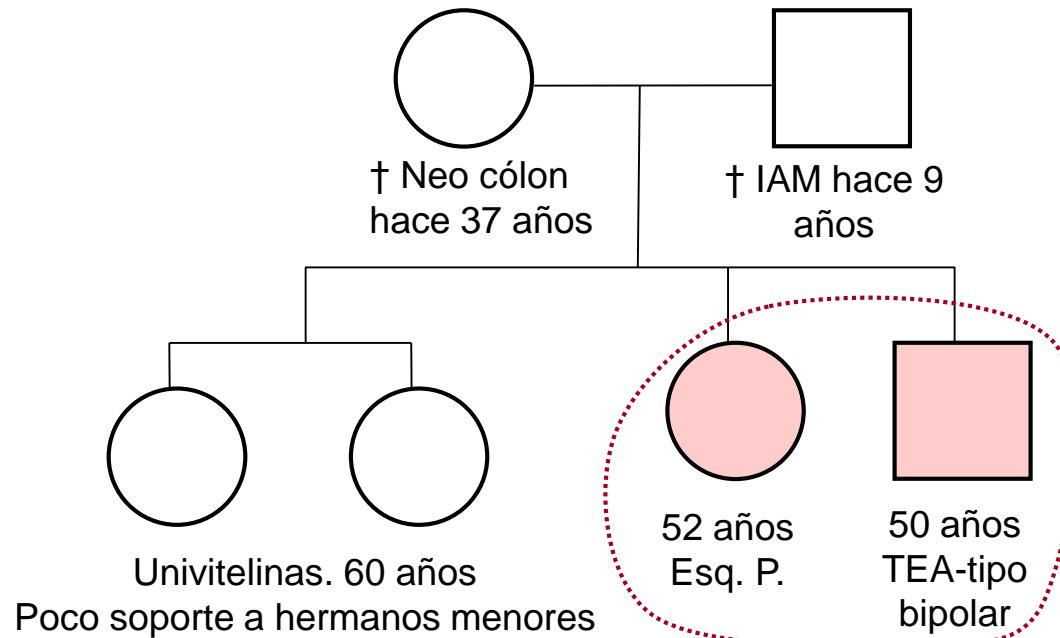
# ÍNDICE

1. CASO CLÍNICO historia de dos hermanos
2. INTRODUCCIÓN
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA diferentes aspectos relacionados con los pacientes y sus familias.
4. CONCLUSIONES

# 1. CASO CLÍNICO

## historia de dos hermanos

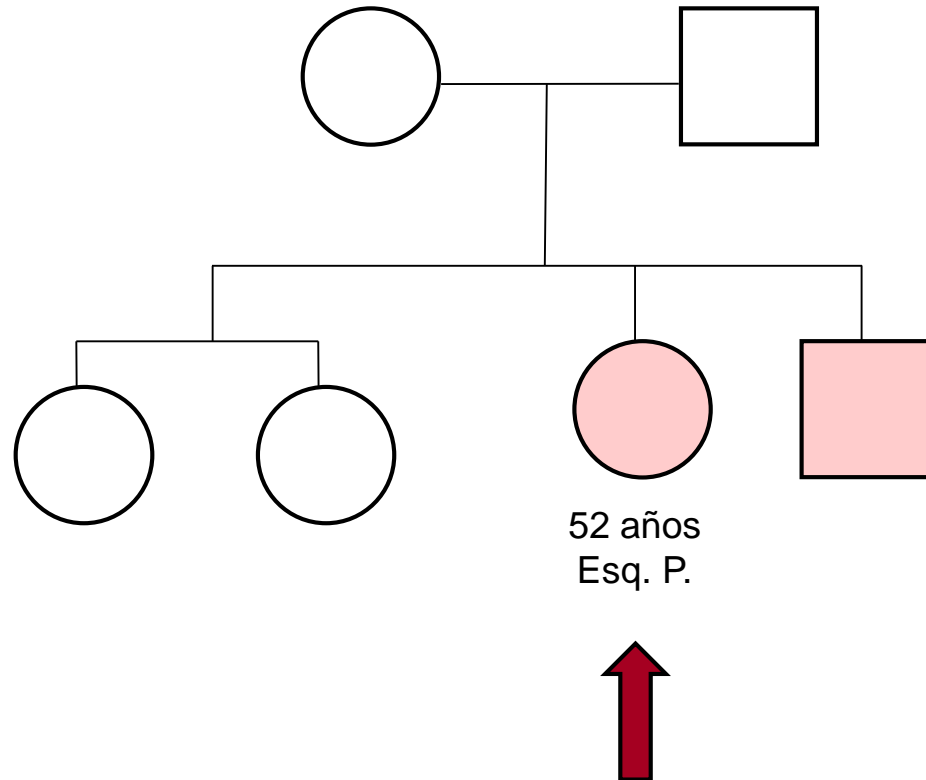
# CASO CLÍNICO: HISTORIA DE DOS HERMANOS



Estudio Neuropsicológico de una gemela sana:

1. Alteraciones memoria de trabajo.
2. Alteraciones funciones ejecutivas: organización y planificación.
3. Atención sin alteraciones.

# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA



# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## ANTECEDENTES SOMÁTICOS:

- No AMC.
- Fumadora 3 paq/día (incremento en descompensaciones).
- DLP sin tto. No HTA ni DM II.
- EPOC sin tto Broncodilatador.
- Nódulo mamario izq benigno –tejido fibroglandular-.

# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## SOCIOBIOGRAFÍA:

- Natural de L'Hospitalet de Llobregat.
- Trabajó en tienda familiar hasta los 17 años.
- Estudios universitarios de Geografía e Historia con regular rendimiento (hasta 2º curso).
- Actividad laboral: únicamente como mecanógrafa a los 29 años.
- Cuidada por familia nuclear parcialmente (los últimos años sobretodo por hermano menor -cuidado mutuo-). Poco soporte de hermanas mayores.
- Percibe pensión no contributiva.

# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

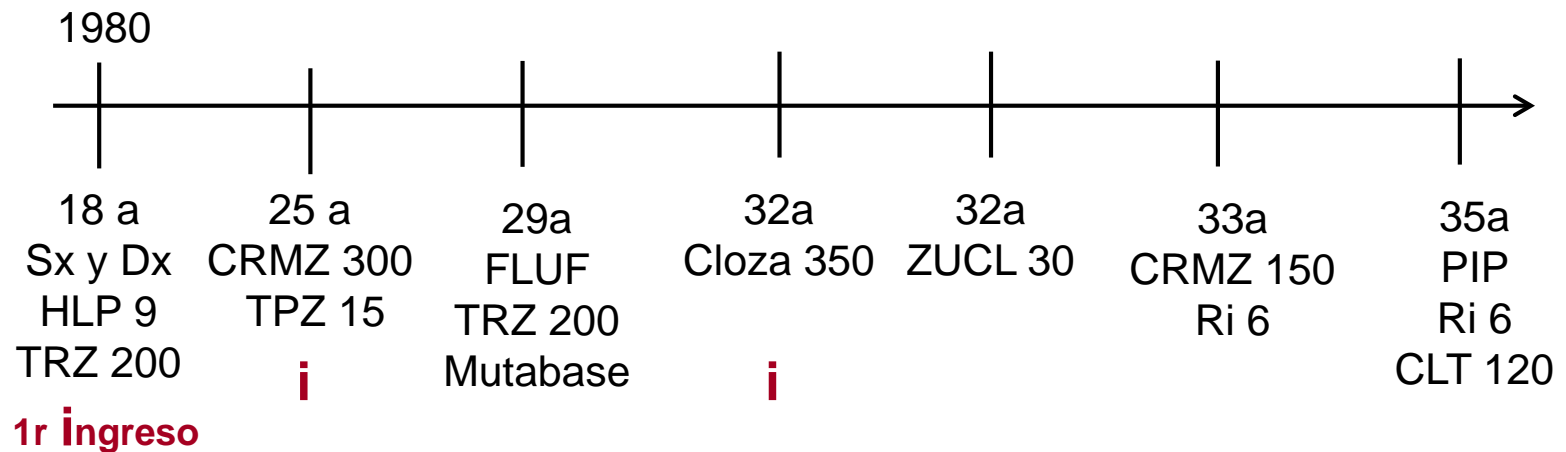
## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:

- Diagnóstico de Trastorno Esquizoide de la Personalidad.
- 18a inicio clínica psicótica y diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide.  
*(alt. sensoperceptivas, autorreferencialidad, apatía, retraimiento social)*. **1r ingreso**
- Curso crónico con múltiples reagudizaciones en forma de clínica productiva.
- Múltiples abordajes terapéuticos con mala adherencia.



# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:

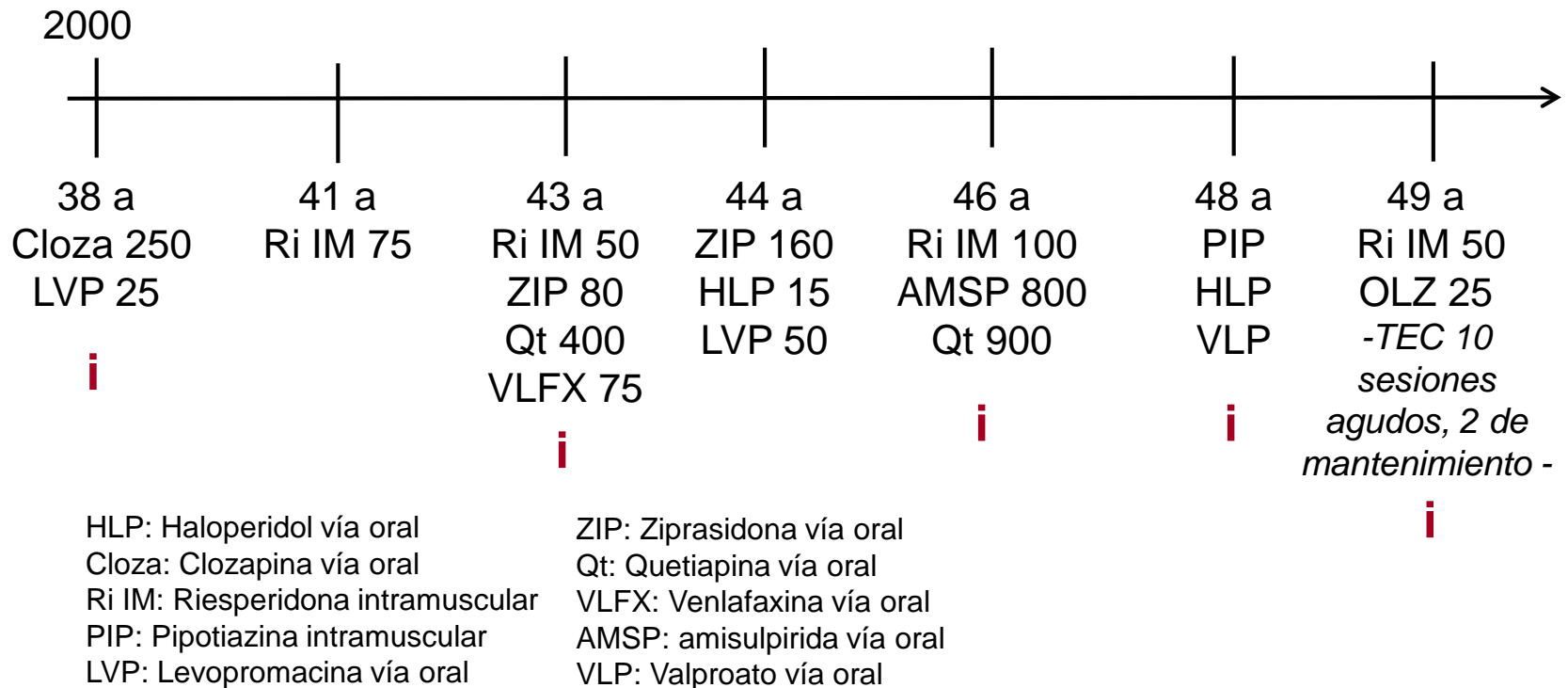


HLP: Haloperidol vía oral  
TRZ: Tioridazina vía oral  
CRMZ: Clorpromacina vía oral  
TPZ: Trifluoperacina vía oral  
FLUF: Flufenacina intramuscular

Cloza: Clozapina vía oral  
ZUCL: Zuclopentixol vía oral  
Ri: Risperidona vía oral  
PIP: Pipotiazina intramuscular  
CLT: Clotiapina vía oral

# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:



# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:

51 a

### último ingreso en agudos

El primer día de ingreso: status parcial complejo  
-reintroducción de neurolépticos- (*estudio NRL: TAC, RNM y vídeo-EEG sin alteraciones*),  
se recomienda inicio VLP 1250 mg/día.

Dado que persistencia de síntomas productivos  
(*pseudoalucinaciones auditivas con mucho malestar*)



14 sesiones TEC + clozapina 200 mg/día + Ri IM 50 mg/14d

52 a

Cloza 125

VLP 1000

Clomipramina 25

**subA-crónicos**



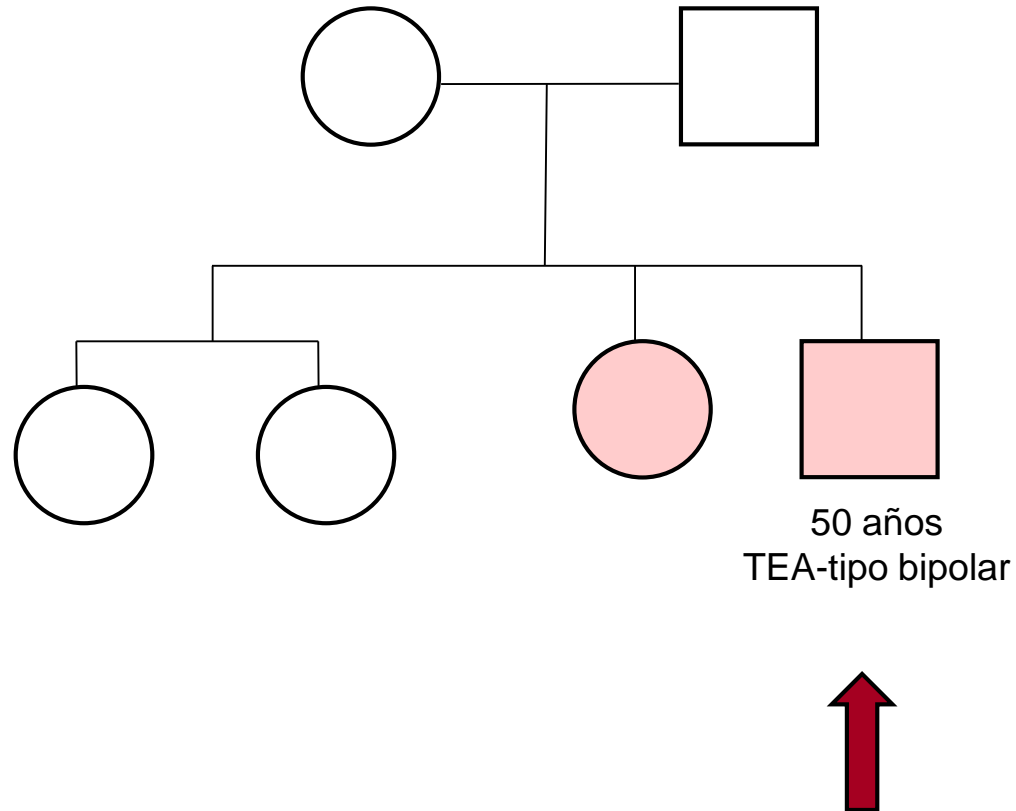
**Bellvitge**  
Hospital Universitari

# CASO CLÍNICO: HERMANA AFECTA

## EVOLUCIÓN:

- Otros ingresos en otras unidades asistenciales (parcial adherencia).
- En ingresos previos a los últimos, se había realizado TEC siendo discontinuado por negativa familiar a realizarse.
- Persistencia sintomatología interepisódica positiva (*alucinaciones auditivas y pseudoalucinaciones*) y negativa marcada (*apatoabulia, aislamiento social, empobrecimiento ideoafectivo*).
- Se ha intentado incapacitación legal desde CSMA en diferentes ocasiones, con oposición de las hermanas. Actualmente se han iniciado trámites.
- Actualmente reside en centro rehabilitador de larga estancia.

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO



# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## ANTECEDENTES SOMÁTICOS:

- No AMC.
- No hábitos tóxicos durante la evolución. Consumo refresco cola 1-2 litros/día.
- HTA, DLP, DM II. IMC 32.
- Psoriasis en tto tópico y controles por dermatología.
- Disfonía secundaria a intervención absceso cervical profundo (requirió ingreso en UCI en postoperatorio inmediato).

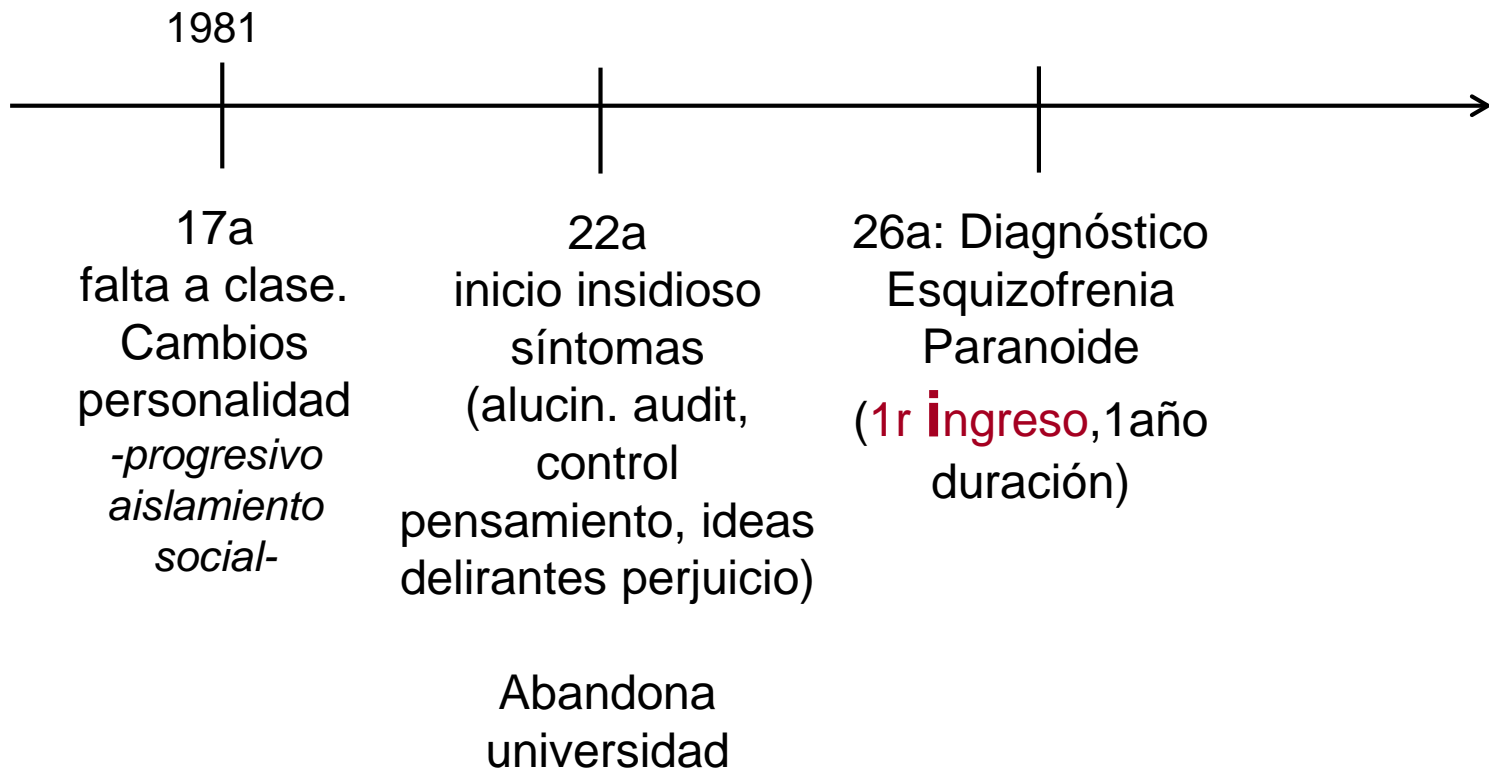
# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## SOCIOBIOGRAFÍA:

- Natural de L'Hospitalet de Llobregat.
- No alteraciones del neurodesarrollo conocidas.
- Personalidad premórbida globalmente adaptada.
- Estudios universitarios de Licenciatura en Física (cursó hasta 3r curso).
- Ganó en primera juventud competiciones de ajedrez.
- Ha realizado diferentes cursos -*fotografía, huerto, reciclaje, informática*- durante la evolución.
- Actividad laboral protegida durante algunos meses a los 28 años.
- Cuidado por familia nuclear parcialmente (cuidado mutuo con hermana menor). Soporte de hermanas mayores escaso.
- Percibe pensión no contributiva.

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

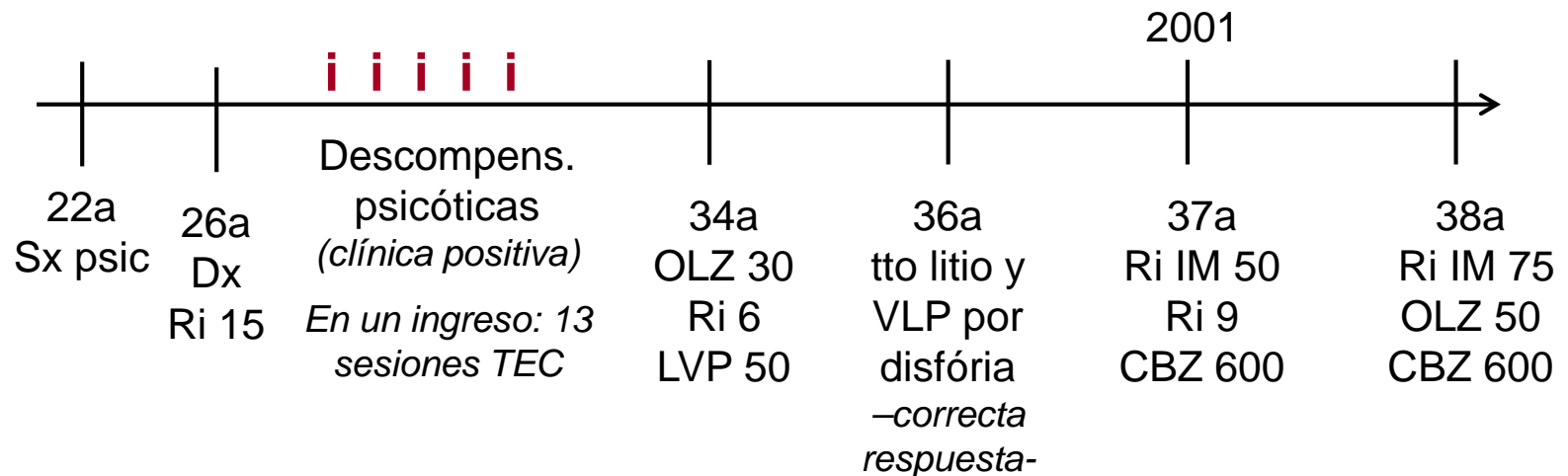
## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:





# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:



Ri: Risperidona vía oral

Ri IM: Risperidona intramuscular

OLZ: olanzapina vía oral

Arip: Aripiprazol vía oral oral

Pali: Paliperidona vía oral

Pali: Paliperidona vía oral

Qt: Quetiapina vía oral

AMSP: Amisulpirida vía oral

Cloza: Clozapina vía oral

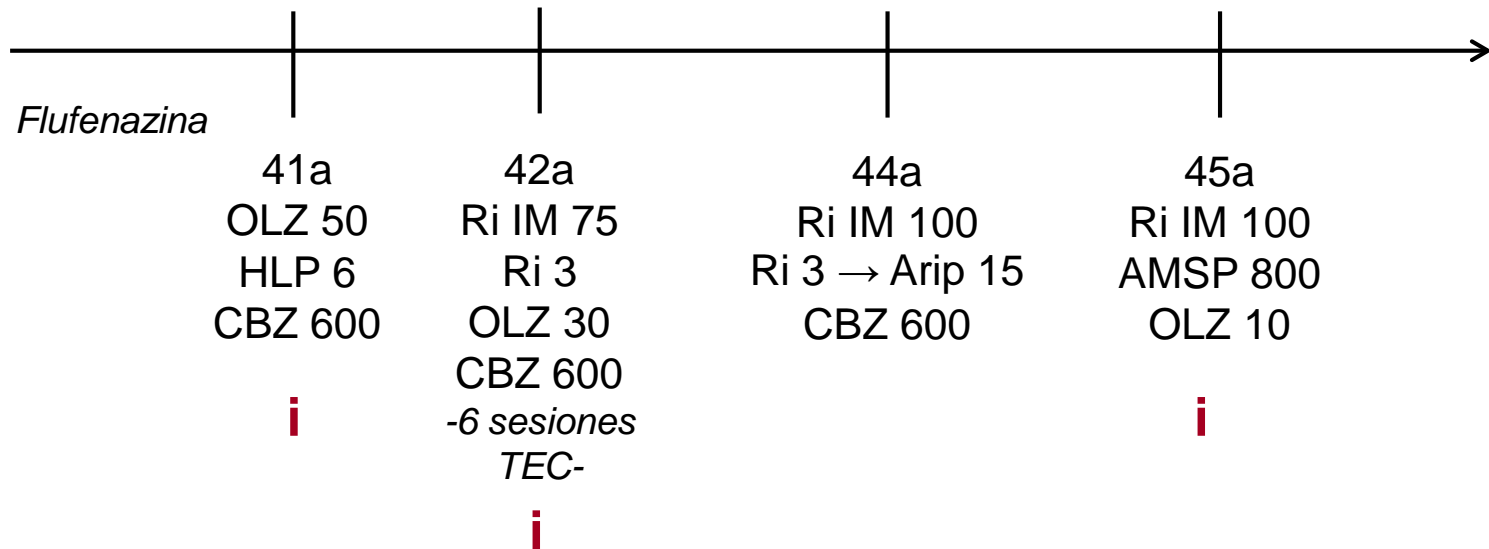
LVP: Levopromacina vía oral

CBZ: Carbamacepina vía oral

HLP: Haloperidol vía oral

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

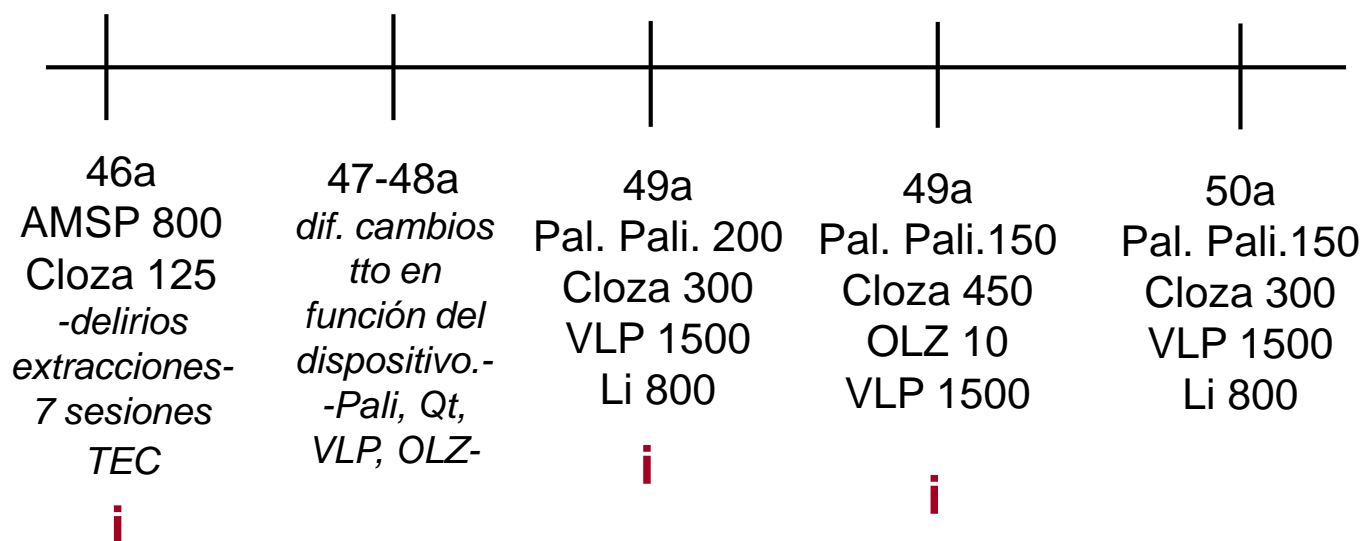
## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:



*Delirios con administración de medicación IM, abandono.*

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:



Otros ttos: Zuclopentixol 15 mg/día.

Ingresos en otros dispositivos asistenciales:

- HdD
- Unidad Internamiento en la Comunidad
- Subagudos
- Club Social

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:

Curso crónico. Descompensaciones en forma de clínica productiva muy florida y delirios estructurados.

### Sintomatología en las reagudizaciones

- Delirios bizarros con marcada desorganización conductual y agitación.
- Ideación delirante de control, místico-religiosa y mesiánico.
- Fenómenos difusión/robo/control del pensamiento.
- Paranoidismo y autorreferencialidad.
- Alucinaciones auditivas –*contenido mandatorio/vejatorio*- y visuales.
- Irritabilidad, hostilidad, sarcasmo, disforia
- *Episodios con predominancia de síntomas maníacos > psicóticos.*

# CASO CLÍNICO: HERMANO AFECTO

## EVOLUCIÓN:

- En diferentes ocasiones se le ha administrado VLP y Li por componente disfórico y clínica maníaca.
- Planteamiento diagnóstico de TEA-Bipolar (en diferentes ocasiones).
- Mal cumplimiento tto oral en general.
- Presencia de clínica positiva cronicada (*ideación paranoide delirante y pseudoalucinaciones auditivas de predominio nocturno*).
- Predominancia de síntomas productivos.
- Actualmente: vive sólo (hermana en c. crónicos). Aislamiento, no actividades. Hasta hace un año acudía a Centro Cívico. Poco soporte familiar. Autónomo y con correcto funcionalismo para tareas básicas.

## 2. INTRODUCCIÓN

# ESQUIZOFRENIA

- Trastorno heterogéneo, crónico, grave e incapacitante.
- Prevalencia  $\approx 1\%$  de la población.
- Subtipos clásicos: paranoide, desorganizado, residual, catatoniforme, indiferenciado.
- DSM V: Espectro EQZ y otros trastornos psicóticos:
  - Tr. Delirante
  - Tr. Psicótico breve
  - Tr. Esquizofreniforme
  - Esquizofrenia
  - Tr Esquizaafectivo
  - Tr. Psicótico inducido por sustancias
  - TdP Esquizotípico

# ESQUIZOFRENIA

- Diferencias género:

	Mujer	Hombre
Incidencia	(-)	(+)
Edad inicio	Mayor	Menor
Carga afectiva	(+)	(-)
Clínica psicótica	(+)	(-)
Clínica negativa y desorganización	(-)	(+)
Mantenimiento funcionamiento social	(+)	(-)
Suicidio	Hombres menor edad + TUS	





# ESQUIZOFRENIA

- Factores ambientales asociados:
  - Complicaciones obstétricas
  - Infecciones pre-perinatales: influenza, polio, herpes.
  - Nacimiento durante final del invierno o inicios de primavera.
  - Signos neurológicos débiles (“soft signs”), alteraciones en el DPM (enuresis/encopresis).
  - Eventos vitales estresantes (divorcio padres)
  - Uso de sustancias (THC)

Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery and perinatal complications: A 28-year follow-up study of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry.* 1998;155:355-64.

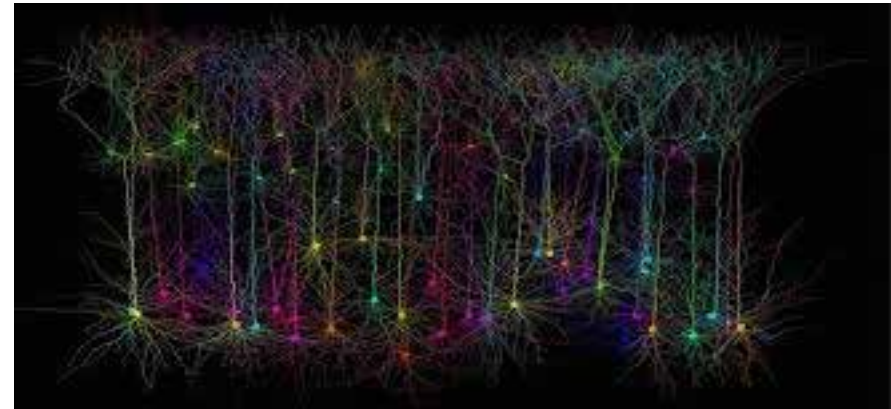
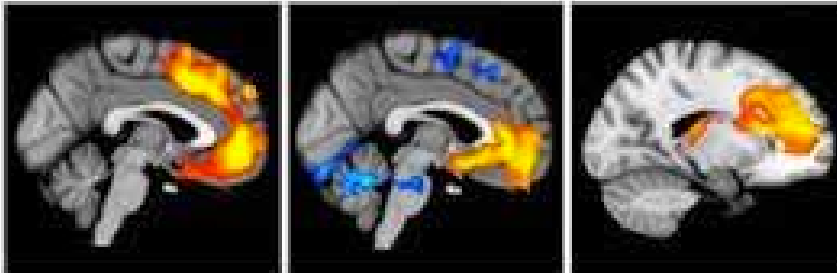
Scherr M, Hamann M, Schwertöffer D, Froböse T, Vukovich R, Pitschel-Walz G, Bäuml J. Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia. *Nord J Psychiatry.* 2012 Apr;66(2):107-14. doi: 10.3109/08039488.2011.605171. Epub 2011 Aug 31.

# ESQUIZOFRENIA

Autores clásicos:  
*Bleuler (1911), Kraepelin (1919)*  
EQZ como trastorno cerebral

Estudios postmortem  
Estudios de neuroimagen

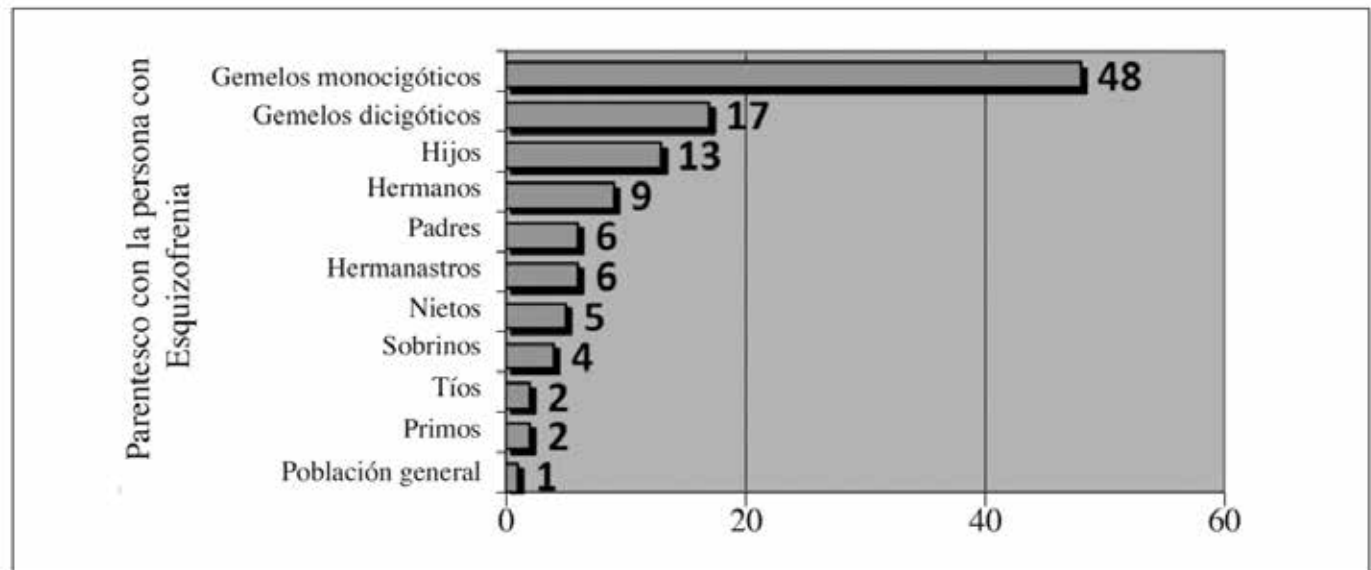
- ê grosor de CPF
- Dilatación ventrículos laterales
- ê volumen C. Caloso



# ESQUIZOFRENIA

- Heredabilidad:
  - Componente genético demostrado
  - El 60-80% de la heredabilidad se asocia a los genes.
  - Forma de transmisión compleja: interacción de genes de diferente expresividad (COMT, DISC1, DTNBP1, GABRB2, NRG1, ZNF804A) .

Gráfico “Riesgo de presentar Esquizofrenia” Modificado de Gottesman (Gottesman y cols, 1991)



Existencia de componente familiar



¿Diferencias en las características de la enfermedad respecto a casos esporádicos?

# 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA esquizofrenia familiar

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- 1. Aspectos Clínicos.
- 2. Neuroimagen.
- 3. Neurodesarrollo.
- 4. Neurocognición.

# 1. CLÍNICA

- Clínica heterogénea y dificultad para generar grupos homogéneos de comparación → Estudios con limitaciones y asociaciones diversas.
- Se han postulado diferencias con **mayor frecuencia en pacientes con AF de EQZ** en:
  - Menor edad de inicio.
  - Mayor duración pródromos y de la psicosis
  - Complicaciones obstétricas.
  - Adquisición de nivel educativo más bajo.
  - Mayor puntuación de sintomatología negativa en PANSS.
- Trastornos de personalidad esquizotípico, esquizoide o paranoide serían más frecuentes en familias con más de un miembro afecto de EQZ.

# CLÍNICA

Antecedentes familiares ±

Género?

Edad de inicio más precoz è peor pronóstico

## Factores ambientales:

- Complicaciones obstétricas
- Alteraciones DPM
- Consumo THC
- Estrés vital temprano (divorcio)

Los factores ambientales influyen menos en la edad de inicio de la enfermedad en pacientes con AF de EQZ.



## 2. NEUROIMAGEN

Estudios transversales y longitudinales.

Evaluación de la reducción de la materia gris cerebral en diferentes regiones comparado con controles sanos y sin AF. Estudios de familiares de primer grado y <30a. Seguimiento entre 1-10años

CÓRTEX FRONTAL	CÓRTEX TEMPORAL	CÓRTEX PARIETAL	ZONAS LÍMBICAS	OTRAS ZONAS
<p>(+evidencias)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ <b>progresivo grosor córtex prefrontal (relación significativa con la aparición de Sx psicóticos y EQZ)</b></li> <li>· ↓ volumen giro frontal inferior, polo frontal y córtex frontal medial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ progresiva del córtex lobar <b>(relación con el incremento de síntomas psicóticos).</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ progresiva del grosor del córtex (sólo 1 estudio lo relaciona con el &gt; severidad de los síntomas psicóticos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ↓ vol de: amígdala izquierda hipocampo, parahipocampo, córtex cingulado anterior derecho y posterior bilateral</li> </ul>	<p>(+variabilidad en los resultados)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Córtex occipital</li> <li>· Cerebelo</li> </ul>

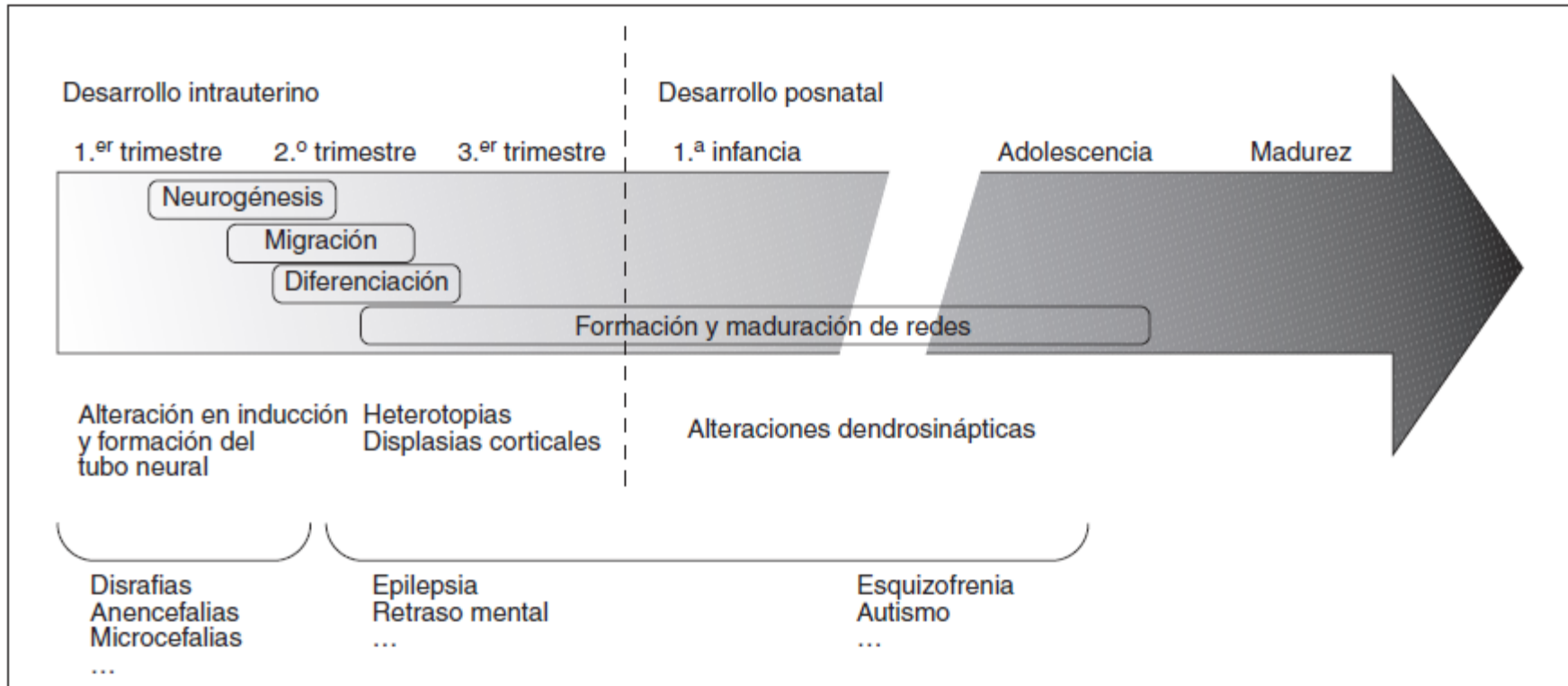
Evaluación del desarrollo cerebral en hermanos pequeños sanos de pacientes con Esquizofrenia de inicio precoz (<13 a)

↓ del córtex prefrontal, temporal y parietal que normalizan en la adolescencia (17-20a).

# 3. NEURODESARROLLO

- La hipótesis del neurodesarrollo en ESQ es la más completa y aceptada actualmente.
- La formulación moderna de esta hipótesis se produce en los años 80-90 del s.XX. Weinberger (1986, 1987) EEUU y Murray (1987) en Inglaterra.
- En la esquizofrenia existiría un trastorno prenatal del desarrollo cerebral que afectaría a las **redes neuronales temporolímbicas** y del **cortex prefrontal y a sus interconexiones**.

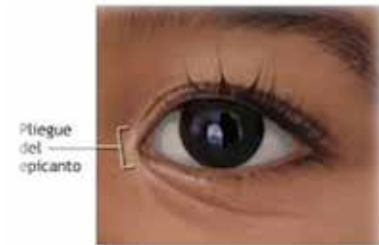
# NEURODESARROLLO



**Figura 1.** Fases del neurodesarrollo y afecciones asociadas. El momento temporal en el que se altera el neurodesarrollo es determinante para el tipo de afectación citoarquitectónica que se producirá. Cada una de estas alteraciones morfológicas resultantes está asociada a su vez a distintos grupos de enfermedades. La esquizofrenia y el autismo se encuentran probablemente en el grupo más tardío y sutil de las alteraciones del neurodesarrollo.

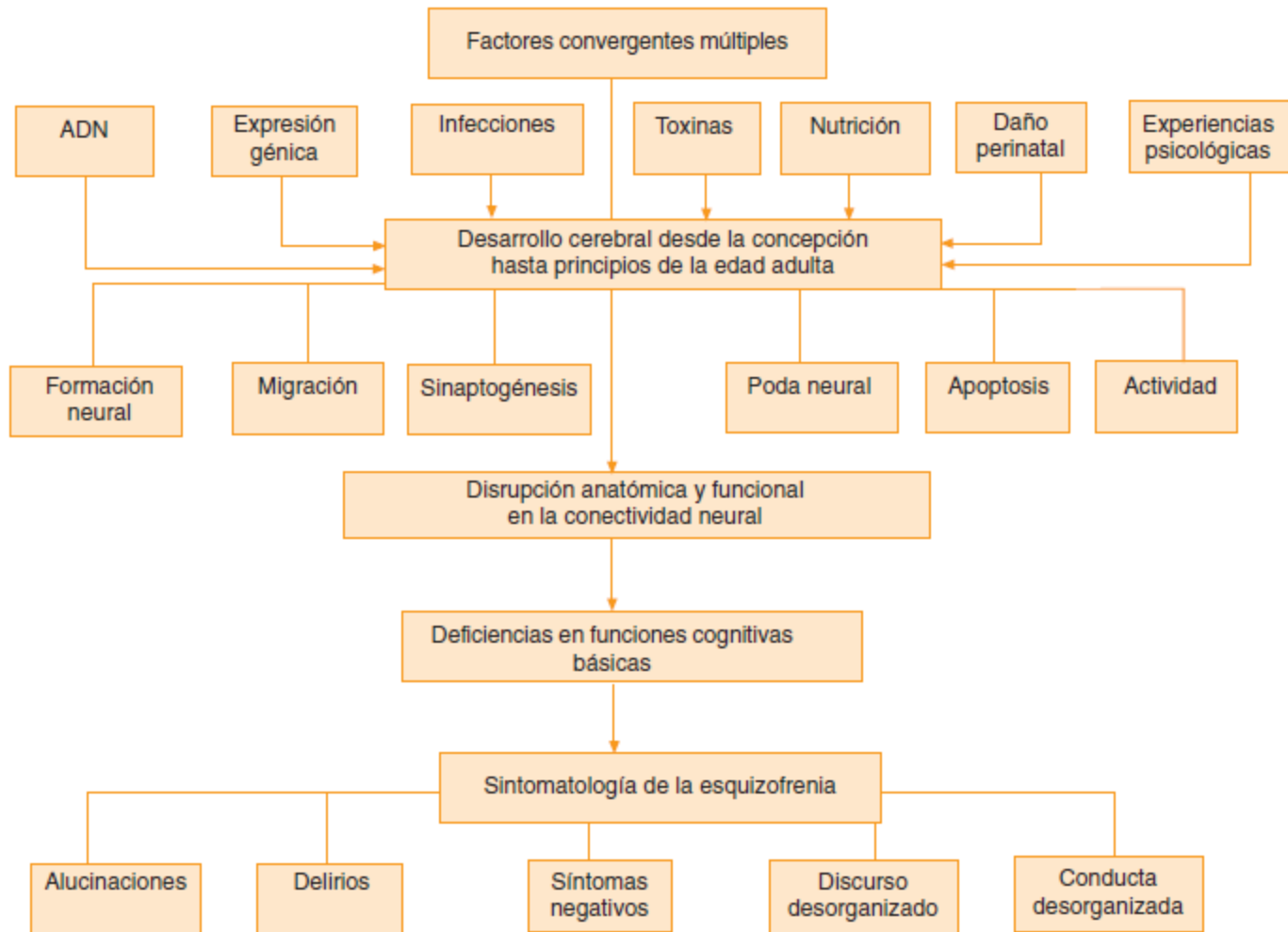
# NEURODESARROLLO

-ECTODERMO:



Esquizofrenia vs controles sanos: especificidad 95%

# NEURODESARROLLO



# DESARROLLO EN INFANCIA- ADOLESCENCIA

	Schizophrenia- spectrum disorder (n=12) OR (95% CI)	Any psychotic disorder (n=16) OR (95% CI)	Any mood disorder (n=13) OR (95% CI)	Substance-related disorder (n=15) OR (95% CI)	Personality disorder (n=10) OR (95% CI)	Any mental disorder (n=28) OR (95% CI)
Emotional symptoms (C)	2.38 (0.53–10.7)	1.35 (0.33–5.56)	0.46 (0.05–3.87)	0.43 (0.05–3.70)	10.2 (2.05–52.1)*	1.00 (0.28–3.49)
Problems in social adjustment at age 5–6 years	8.08 (1.51–43.1)*	4.40 (0.92–21.0)	3.01 (0.53–17.1)	1.23 (0.13–11.2)	5.17 (0.83–32.3)	4.00 (0.92–17.3)
Neurological soft sign	4.48 (0.98–20.5)†	2.85 (0.66–12.3)	0.94 (0.10–7.16)	1.85 (0.35–9.86)	0.00 (0.00–>100)	2.01 (0.56–7.86)
Delayed mental development	2.46 (0.43–14.1)	3.05 (0.66–14.0)	2.50 (0.45–14.0)	2.12 (0.38–12.0)	9.70 (1.76–54.0)**	4.10 (1.03–16.3)*
Emotional symptoms (S)	2.75 (0.78–9.73)	3.73 (1.21–11.5)*	31.8 (3.89–>100)‡	7.90 (1.98–31.7)**	10.3 (2.05–52.1)**	5.60 (2.15–14.6)***
Conduct problems (S)	2.75 (0.47–16.0)	1.84 (0.33–10.2)	18.4 (3.9–86.9)***	17.0 (3.60–80.0)***	6.73 (1.33–34.2)*	9.51 (2.09–43.4)**
Social inhibitions (S)	4.11 (0.66–25.7)	2.81 (0.47–16.8)	38.4 (6.09–>100)***	3.60 (0.59–22.6)	10.60 (1.91–59.2)**	12.8 (2.15–76.8)**
Attentional problems (S)	4.35 (0.35–54.7)	2.81 (0.23–34.1)	20.6 (1.61–>100)*	17.4 (1.38–>100)*	5.21 (0.41–66.8)	>100 (0.00–>100)

Tabla: Desarrollo de Trastorno Mental en descendencia de madres con Trastornos del Espectro Esquizofrénico

# 4. NEUROCOGNICIÓN

- La esquizofrenia se caracteriza por un **deterioro cognitivo**.
- Son **previos** en el tiempo al desarrollo de la enfermedad.
- Los déficits más importantes se detectan ya al **inicio de la enfermedad**.
- Indican independencia de medicación y curso de la misma.
- Afecta de manera variable a **todos los dominios**.
- Siendo especialmente marcado en:
  1. **Memoria verbal.**
  2. **Funciones ejecutivas.**
  3. **Atención.**
  4. **Procesamiento del lenguaje.**

# NEUROCOGNICIÓN

- Se cree que algunos **déficits cognitivos** en esquizofrenia son **heredables**.
- Se ha observado que familiares de pacientes afectos suelen presentar los mismos déficits aunque de **menor intensidad**.
- Familiares de EQZ mostrarán más deterioro que familiares de pacientes con psicosis afectiva.
- **Ninguna prueba discrimina** entre familiares de esquizofrénicos y controles, aunque familiares muestran más afectación en: atención, memoria verbal, funciones ejecutivas (velocidad visuomotora).



**Afectación de los circuitos fronto temporales.**



# NEUROCOGNICIÓN

-Estudios en familiares de 1er grado <30años muestran:

<b>Inteligencia general</b>	La tendencia es a mostrar una infancia inferior en la niñez
<b>Atención *</b>	Afectación de la velocidad de percepción motora, memoria de trabajo y atención mantenida
<b>Funciones ejecutivas *</b>	Peor en resolución de problemas independiente de IQ
<b>Habilidad verbal</b>	Moderado déficit sobretodo en tareas de lectura de palabra e inteligencia verbal
<b>Habilidad visoespacial</b>	Afectación moderada
<b>Cognición social *</b>	Deterioro funcional, importante área de estudio
<b>Memoria verbal *</b>	Declarativa
<b>Funcionamiento motor</b>	No hay datos firmes
<b>Asimetría cerebral</b>	No afecta mano dominante pero sí en dominancia del lenguaje y comunicación interhemisférica

# 4. CONCLUSIONES

# CONCLUSIONES

- La evidencia apunta a la existencia de diferencias clínicas entre pacientes esquizofrénicos con antecedentes familiares y sin ellos.
- Esas diferencias son observables a nivel del estudio del desarrollo en la infancia-adolescencia, estudios neuropsicológicos y de neuroimagen.
- Por desgracia ninguna de estas diferencias en individuos considerados de “alto riesgo” es pronóstica de desarrollo de enfermedad.
- En el futuro integrar los avances genéticos, clínicos y de imagen en la dirección de desarrollar estrategias de prevención y detección precoz aceptables éticamente que sean eficaces.



**GRACIAS**