

הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח - אבחנה חדשה ומאתגרת ב־DSM-5

תקציר:

בשנת 2013 יצאה המהדורה החדשה של ספר האבחנות הפסיכיאטריות - ה־DSM-5. במהדורה זו נוספה אבחנה חדשה: הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח (Disruptive Mood Dysregulation Disorder - DMDD), המגדירה ילדים הסובלים מהתפרצויות זעם קשות, כשבין ההתפרצויות מצב הרוח נשאר רגזני. האבחנה כלולה בפרק העוסק בהפרעות במצב הרוח. אבחנה זו נוצרה בין היתר כדי למנוע אבחון יתר של הפרעה זו קוטבית וטיפול מיותר בתרופות נוגדות פסיכוזה ומייצבות מצב רוח בקרב ילדים, בעקבות העלייה הניכרת באבחנה של הפרעה זו קוטבית בקבוצת גיל זו. המחקרים מצביעים על DMDD כגורם סיכון להתפתחות הפרעה אפקטיבית חד קוטבית בשיעור משמעותי יותר מהסיכון להתפתחות הפרעה זו קוטבית. עד כה לא פותחו כלים אבחוניים סגוליים (ספציפיים) להפרעה זו וחסר ניסיון טיפולי בה. מאחר שה־DMDD כרוך בתחלואה נלווית רחבה, הטיפול בתרופות ממוקד לרוב בהפרעות הנלוות. שיטות הטיפול כוללות טיפול בתרופות, התערבות קוגניטיבית-התנהגותית והדרכת הורים.

אלכס גיזונטרמן¹
יואב כהן¹
אברהם ויצמן^{2,3}

¹מחלקת מתבגרים, בית חולים איתנים, המרכז הירושלמי לבריאות הנפש, ירושלים
²המרכז לבריאות הנפש גהה והמרכז למחקר רפואי על שם פלסנשטיין, פתח תקווה
³הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

מילות מפתח: דיכאון חד קוטבי; הפרעה זו קוטבית; הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח (DMDD); DSM-5.
KEY WORDS: Unipolar depression; Bi-polar depression; Disruptive mood dysregulation disorder (DDMD), children, DSM-5.

הקדמה

בשנת 2013 פירסם איגוד הפסיכיאטרים האמריקאי את המהדורה החדשה של ספר האבחנות הפסיכיאטריות ה־DSM-5 [1]. אחד החידושים במהדורה זו היא האבחנה של Disruptive mood Dysregulation Disorder (DMDD) - הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח. האבחנה מצוינת בפרק העוסק בהפרעות אפקטיביות ומתייחסת לגיל הילדות. היא הוגדרה בהמשך לתיאור של Leibenluft [2] בשנת 2003 של "תסמונת חוסר ויסות חמור במצב הרוח" (Severe Mood Dysregulation - SMD). שכיחות ה־DMDD פוחתת עם הגיל ומוערכת בכ־0.8% באוכלוסייה הכללית של הגילים שבין 9-17 שנים [3].

במחקר שנערך בארה"ב במסגרות טיפול נפשי בקהילה, נמצא כי כ־31% מהילדים בין הגילים 6-18 שנים לוקים בהפרעה זו [4]. האבחנה מאתגרת במיוחד לנוכח השכיחות הגבוהה של תחלואה נלווית הכוללת הפרעת קשב וריכוז עם פעלתנות יתר - 94%, הפרעה מתנגדת - 84%, הפרעות חרדה - 47% ודיכאון רבא (מג'ורי) - 20% [5]. באחד המחקרים הצביעו הממצאים על כך שאישה הרה הלוקה בדיכאון במהלך הריונה או בשנה הראשונה לאחר הלידה מצביה סיכון שילדה ילקה ב־DMDD [6]. עד כה לא פותחו כלים אבחוניים סגוליים (ספציפיים) לאבחנה זו ולכן נבדקו האפשרויות להיעזר בנושאים מובחרים ממספר ראיונות מובנים כגון: Schedule for Affective disorders and Schizophrenia-K-SADS

Mini -International Neuropsychiatric Interview for Children and Children's Interview for Psychiatric, Mini-KID- Adolescents

■ **לספר האבחנות של ה־DSM-5 נוספה אבחנה חדשה בשם "הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח" (Disruptive Mood Dysregulation Disorder - DMDD).**

■ **אבחנה זו כוללת התפרצויות זעם קשות, ובין ההתפרצויות מצב הרוח נשאר רגזני. האבחנה כלולה בפרק העוסק בהפרעות במצב הרוח משום שלרוב היא חלק מדיכאון חד קוטבי.**

■ **אבחנה זו נועדה להפחית את אבחון היתר של הפרעה זו קוטבית בילדים ונוער ואת הטיפול בתרופות המתלווה לקביעת אבחנה זו (תרופות נוגדות פסיכוזה ומייצבות מצב רוח).**

■ **ChIPS - Syndromes [7]. פריטים נבחרים משאלונים אלה יכולים לשמש ככלי עזר, אך לצורך אבחון ההפרעה יש צורך במידע אודות המצב הבין אישי והתפקודי, וכן בהתרשמות הקלינית של הבודק. אי לכך, יעילות הכלים האלו מוגבלת באבחון ההפרעה הזו.**

הפרעות אפקטיביות בקרב ילדים

הפרעת דיכאון היא השכיחה מבין ההפרעות האפקטיביות בקרב ילדים ונוער. בגיל הילדות שיעור הלוקים בדיכאון הוא 2%-3% ובגיל הנעורים הוא מגיע עד 8%. רקע של דיכאון בקרב ההורים הוא בבחינת גורם סיכון, אך גם גורמים סביבתיים הם תורם משמעותי להופעת ההפרעה. בניגוד לאבחנה של דיכאון בקרב

הפרעה זו קוטבית אינה שכיחה בקרב ילדים ואבחנה זו ניתנת לרוב בעקבות קושי משמעותי בוויסות שמלווה בבעיות התנהגות. אין הבדל בין ילדים ומבוגרים בקריטריונים של אפיזודה מאנית. במהלך אפיזודה מאנית בקרב מתבגרים מופיעים לעתים קרובות תסמינים של מצב פסיכוטי הכוללים מחשבות שווא והפרעות בתפיסה. בהפרעה המתחילה בגילאים הצעירים שכיח יותר הסוג המעורב שמתבטא בתסמינים של אפיזודה מאנית או היפומאנית ובמקביל מספר תסמינים של דיכאון והפרעה אפקטיבית מסוג מחזוריות מהירה (Rapid cycling) המתבטאת בהופעתן של לפחות ארבע אפיזודות של הפרעה אפקטיבית במשך תקופה של שנה.

הסיבות לצורך בקביעת אבחנה חדשה

מצב רוח רגזני המלווה בהתפרצויות זעם הוא מצב שכיח בקרב ילדים ויכול לאפיין מצב תקין בקרב ילדים בעלי מזג קשה, להיות תגובה נורמאלית לנסיבות סביבתיות או תסמין של אחד ממגוון הפרעות פסיכיאטריות של גיל הילדות. היעדר אבחנה סגולית התואמת מצב זה הביא את הפסיכיאטרים לקביעת יתר של הפרעה זו קוטבית. כתוצאה מכך, נצפתה עלייה מתמדת במשך השנים, בקביעת אבחנה זו וטיפול במייצבי מצב רוח ותרופות נוגדות פסיכוזה בקרב ילדים. לדוגמה, בין השנים 1994–1995 שכיחות האבחנה בארצות הברית הייתה 25 ילדים ל-100,000, ואילו בין השנים 2002–2003 עלתה השכיחות ל-1,003 ילדים מתוך 100,000 [8].

בניסיון להגדיר ולתייג מצב רוח רגזני מתמשך, הוצעה בשנות התשעים האבחנה SMD. הדגש באבחנה זו היה על המצב הכרוני של הרגזנות, בניגוד לרגזנות זמנית המאפיינת התקפים דיכאוניים או מאניים בהפרעה זו קוטבית. אבחנה זו הציבה בסיס להגדרה יותר מאוחרת של קריטריונים לאבחנה חדשה שהיא DMDD. האבחנה נוצרה בין היתר כדי למנוע אבחון עודף של הפרעה זו קוטבית, ואכן המחקרים מעידים על כך שהילדים שאובחנו כלוקים ב־SMD או ב־DMDD אינם נמצאים כלל בסיכון מוגבר לפתח הפרעה זו קוטבית. על פי המחקר של Brotman וחב' [9], שנערך בו מעקב במשך שבע שנים אחר ילדים שאובחנו כלוקים ב־SMD, נמצא כי הם היו בסיכון לפתח הפרעה חד קוטבית והפרעות חרדה, אך לא הפרעה זו קוטבית. במחקר אחר, Dougherty וחב' [10] עקבו אחר ילדים שאובחנו בגיל שש כלוקים בהפרעה; הם מצאו ששלוש שנים מאוחר יותר האבחנה הייתה עדיין תקפה וההפרעה נעשתה מורכבת יותר וכללה: דיכאון, הפרעת קשב עם פעלתנות יתר, בעיות התנהגות, קשיים ביחסים עם בני גילם ועם מוריהם וירידה בתפקוד הכללי. אבחון ההפרעה בגיל ההתבגרות (10–16 שנים) מנבא שכיחות גבוהה יותר של דיכאון, חרדה ובעיות בריאותיות אחרות, וכן הישגים אקדמיים וכלכליים נמוכים יותר והסתבכות עם החוק, בהשוואה לאוכלוסיית מתבגרים בריאים וגם בהשוואה לכאלה הסובלים מהפרעה נפשית אחרת [11]. המחקרים שתוצאותיהם הצביעו על הפרוגנוזה של הופעת דיכאון בקרב הילדים שסבלו ממצב רוח רגזני, השפיעו על

מבוגרים, המחייבת נוכחות של ירידה במצב רוח, בילדים קיים באבחנה זו קריטריון חלופי של רגזנות (Irritability). הבדל נוסף בין אבחון של מבוגרים וילדים הוא בקריטריון השינוי במשקל. בילדים הקריטריון עשוי להתבטא באי השגת המשקל המצופה ולא דווקא כירידה במשקל. ביטוי ההפרעה משתנים בהתאם לשלב ההתפתחות של הילד. בגילאי בית הספר היסודי נפוצות התלונות הסומטיות, מצבי אי שקט, אנהדוניה ואפשרות של הופעת הפרעות בתפיסה התואמות בתוכנן למצב הרוח הירוד.

השכיחות בילדים גבוהה מעט בקרב הבנים. בגיל הבוגרים עולה השכיחות היחסית בקרב הבנות. מגיל ההתבגרות ההפרעה מתאפיינת בתכנים של חוסר תקווה ואף מחשבות אובדניות, ירידה בתפקוד בבית הספר ובעיות התנהגות הכוללות תוקפנות, וכן צריכת סמים ואלכוהול. הופעת ההפרעה בגילאים הצעירים מהווה גורם סיכון להתמדתה גם בגילאים המבוגרים.

הפרעת הדיסטימיה או הפרעת דיכאון מתמשכת ניתנת לאבחון בעקבות מצב רוח ירוד או רגזנות הנמשכים לפחות שנה ומלווים בשניים מהקריטריונים של הפרעת דיכאון. הגיל הממוצע של הופעת ההפרעה הוא מוקדם יותר מזה של הופעת דיכאון רבא (מג'ורי).

טבלה 1:

הקריטריונים של DMDD

התפרצויות זעם חמורות וחוזרות שמתבטאות בדיבור או בהתנהגות בלתי הולמים באופן קיצוני, גם מבחינת העוצמה וגם מבחינת משך הזמן, את המצב או הגירוי שגרמו להתפרצות.

התפרצויות הזעם אינן תואמות את שלב ההתפתחות של הילד.

ההתפרצויות הן בתדירות של שלוש פעמים בשבוע לפחות.

מצב הרוח הכעוס והרגזני קיים גם בין ההתפרצויות ומופיע כמעט מדי יום ונמשך רוב שעות היום. קיום מצב זה ברור לסובבים אותו (לדוגמה, הורים, מורים, עמיתים).

קריטריונים 1-4 מתמידים מזה 12 חודשים או יותר, שבמהלכם לא הייתה הפוגה רצופה שנמשכה שלושה חודשים או יותר, ושלא נכחו בה כל התסמינים של קריטריונים 1-4.

קריטריונים 1 ו-4 נוכחים לפחות בשניים מתוך שלוש המסגרות (בית, בית ספר, במגע עם עמיתים) והם מופיעים בצורה חדה (אקוטית) באחת המסגרות הללו לפחות.

אין לקבוע אבחנה זו בפעם הראשונה לפני גיל שש שנים או לאחר גיל 18 שנים.

בהתבסס על אנומזה רפואית או על תצפית, הופעת הקריטריונים 1-5 הייתה לפני גיל עשר שנים.

מעולם לא הייתה תקופה של יותר מיממה אחת שבה נכחו המאפיינים של אפיזודה מאנית או היפומאנית.

ההתנהגויות אינן מופיעות אך ורק בזמן אפיזודה של דיכאון רבא (מג'ורי) ואין אפשרות להסבירן על ידי הפרעה נפשית אחרת (לדוגמה, הפרעה על הרצף האוטיסטי, הפרעת דחק בתר תבלתית (PTSD), הפרעת חרדת פרידה, הפרעת דיכאון מתמשכת (דיסטימיה)).

לא אובחנו: הפרעה זו קוטבית, הפרעה מתנגדת או הפרעת התפרצות לסירוגין.

לא ניתן לייחס את התסמינים לצריכת חומרים או לבעיה רפואית או נירולוגית אחרת.

המתעוררים על בסיס יום יומי. טיפול תומך להורים מסייע אף הוא בהתמודדות עם ההשלכות של מצבי הרוח הרגזניים של הילד על כלל בני המשפחה.

ההחלטה למקם את ה-DMDD ב-DSM-5, בפרק העוסק בהפרעות במצב הרוח ובפרט בדיכאון.

דרכי טיפול

לסיכום

בפרק העוסק בהפרעות דיכאון ב-DSM-5 נוספה האבחנה של DMDD – הפרעה מתפרצת בוויסות מצב הרוח. הפרעה זו מוגבלת לילדים הסובלים מהתפרצויות זעם קשות, כשגם בין ההתפרצויות נשאר מצב רוחם רגזני וכעוס. המטרות העיקריות של האבחנה החדשה הן לצמצם את אבחון היתר של הפרעה דו קוטבית בקרב ילדים, לפענח את המנגנון הביולוגי העומד מאחורי ה-DMDD, לחזות את מהלך ההפרעה והשלכותיה ולהתאים את הטיפול הניתן. מאחר שזוהי אבחנה אפקטיבית חדשה, מחקרי האורך והרוחב נמצאים בשלבי התחלה ולכן טרם פותחו כלים אבחוניים סגוליים וקווי הנחיה טיפוליים ל-DMDD. ●

מאחר ש-DMDD היא אבחנה חדשה, קיים חוסר ניסיון טיפולי בהפרעה, והגישות הטיפוליות מבוססות בעיקר על הניסיון הטיפולי בתסמינים של הפרעות במצב רוח והפרעה מתנגדת. מגוון התסמינים והיעדר קו טיפולי מובהק מעלים את הסיכון למתן מספר תרופות שונות במקביל. לנוכח השכיחות הגבוהה של הפרעות נלוות ב-DMDD, כגון הפרעת קשב, הפרעות התנהגות והפרעות חרדה, ניתן להתמקד בטיפול בתרופות כנגד הפרעות הנלוות. הממצאים המועטים הקיימים מצביעים על כך שהטיפול במעוררים (סטימולנטים) עשוי להפחית רגזנות. מחקרים אחרים מעידים על יעילות התרופה נוגדת הפסיכוזה ריספרידון (Risperidone) בהפחתת הרגזנות והתוקפנות [12]. לאחרונה נחקרת גם יעילות הטיפול בתרופות נוגדות דיכאון.

מבין הטיפולים הפסיכותרפויטיים מומלץ הטיפול בגישה קוגניטיבית-התנהגותית (CBT) המסייעת לשפר את יכולת הוויסות הרגשי [13]. הדרכת הורים ושיתוף צוות בית הספר מאפשרים התערבות עקבית והתאמה סביבתית לצרכיו של הילד [14]. מטרה נוספת של הדרכת ההורים היא הקניית כלים להתמודדות עם המצבים הסוערים והקשיים

מחבר מכותב: אלכס גיזונטרמן

מחלקת מתבגרים, בית חולים איתנים

ד.א. צפון יהודה 90972

פקס: 02-5705245

דוא"ל: gizunterman@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 156-60.
2. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE & al, Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(3):430-7.
3. Copeland WE, Angold A, Costello EJ & al, Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(2):173-9.
4. Freeman AJ, Youngstrom EA, Youngstrom JK & al, Disruptive Mood Dysregulation Disorder in a Community Mental Health Clinic: Prevalence, Comorbidity and Correlates. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016;26(2):123-30.
5. Sadock BJ, Sadock VA & Ruiz P, Disruptive Mood Regulation Disorder. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015. p. 1242-4.
6. Munhoz TN, Santos IS, Barros AJD & al, Perinatal and postnatal risk factors for disruptive mood dysregulation disorder at age 11: 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Journal of affective disorders*. 2017;215:263-8.
7. McTate EA & Leffler JM, Diagnosing disruptive mood dysregulation disorder: Integrating semi-structured and unstructured interviews. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2017;22(2):187-203.
8. Safer DJ. Irritable mood and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2009;3(1):35.
9. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA & al, Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological psychiatry*. 2006;60(9):991-7.
10. Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ & al, Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychological medicine*. 2016;46(5):1103-14.
11. Copeland WE, Shanahan L, Egger H & al, Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *The American journal of psychiatry*. 668-74;(6)171;2014
12. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R & al, An open-label trial of

risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(3):237-43.

13. Roy AK, Lopes V & Klein RG, Disruptive mood dysregulation disorder: a new diagnostic approach to chronic irritability in youth. *The American*

journal of psychiatry. 2014;171(9):918-24.

14. Noller DT, Distinguishing disruptive mood dysregulation disorder from pediatric

bipolar disorder. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2016;29(6):25-8.

כרוניקה

איתות משני לתאי B מונע פגיעה במיטוכונדריות ותמותת התאים



מתוכנת (אפופטוזיס). איבוד הפעילות של המיטוכונדריות היה תוצאה של הצטברות סידן, במשך כתשע שעות לאחר קשירת האנטיגן. תופעה זו נמנעה על ידי תאי T מסייעים או על ידי איתות דרך 9 TLR. החוקרים מסכמים, כי האיתות דרך הקולטן של תאי B משפעל תכנית מטבולית למשך מסגרת זמן מוגבלת, ואז התאים יכולים להמשיך פעילות רק אם יקבלו אות משני, ולא - ימותו. איתן ישראלי

תאי B של מערכת החיסון מגיבים לשני אותות המגיעים אליהם בזמנים שונים. האות הראשון הוא קשירת אנטיגן לקולטן התא (BCR), והשני ניתן על ידי תאי T מסייעים. אקאיה וחב' (Nature Immunol 2018; 19:871) מדווחים, כי תאי B מגיבים לאות של האנטיגן על ידי הגברה מהירה של הפעילות המטבולית, כולל זירחון חמצני וגליקוליזה. בהיעדר האות השני, תאי B נפגע תפקוד המיטוכונדריות והיכולת הגליקוליטית, דבר שהוביל למוות תאי

כרוניקה

ריפוי חיסוני למלנומה בגיל מבוגר



כי המלנומה לא התפתחה בקשישים ובעכברים שקיבלו טיפול זה. כשבדקה הסביבה המיידית של השאיות בקשישים, נמצא כי היו בה פחות תאי T מבקרים (רגולטורים) שהיו חיוביים לסמן FOXP3. נוגדי פמברוליזומאב היו פעילים יותר בעכברים צעירים שבהם תאי T מבקרים הורחקו על ידי נוגדן מכון ל-CD25, תופעה המצביעה על אסטרטגיית טיפול יותר מצליחה למטופלים שאינם מגיבים היטב לטיפול בנוגדנים ל-PD1. איתן ישראלי

הופעת מלנומה בגיל מבוגר שכיחה, וגיל מבוגר מקובל כגורם סיכון ללקות במחלה זו. קשישים נוטים ללקות במחלה בצורתה התוקפנית יותר, ולרוב הם מגיבים פחות טוב לטיפול.

קוגל וחב' (Clin Cancer Res 2018; 10.1158/1078-0432. CCR-) בדקו דיקורים מחולי מלנומה מבוגרים מאוד והשוו אותם לאלה שניטלו מדגם עכבר למחלה זו. החוקרים גם עקבו אחר המטופלים והעכברים שטופלו בנוגדנים פמברוליזומאב המכוונים כלפי PD-1 (שהוא אתר בקרה חיסוני). החוקרים מצאו להפתעתם,

כרוניקה

שיעור התמותה עקב נטילת פנטניל הוכפל בעשר מדינות בארה"ב



פנטניל, הצהירו חוקרי מקרי המוות שהחומר תרם למות האדם. אנאלוגים חדשים מזוהים כל הזמן, וייתכן שזיהויים הוחמץ בכמה אירועי מוות.

חוקרי CDC טוענים כי עקב כך יש לפתח תבחינים לזיהוי סמים חדשים ולקבוע דרכי תגובה מהירות. הם מוסיפים כי יעילות האנאלוגים של פנטניל, בעיקר קארפנטניל, מצריכה מתן מנות רבות של נלוקסון, המסוגל לנטרל את מנת היתר של אופיואידים. (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6727a4.htm). איתן ישראלי

המרכז לבקרת מחלות ומניעתן (CDC) בארה"ב דיווח כי שיעור התמותה עקב מנת יתר של באופיואידים, שכללו פנטניל, הוכפל במחצית השנה הראשונה של שנת 2017 לעומת המחצית השנייה של שנת 2016. שיעור התמותה עקב נטילת האנאלוג קארפנטניל הוכפל אף הוא. אנאלוגים של פנטניל נמצאו ב-21% מתוך 11,045 מנות יתר בעשר מדינות בתקופה של שנה אחת שהסתיימה ביולי 2017. קארפנטניל נמצא ב-11.2% מאותם מקרי מוות. עלייה משמעותית בשיעור התמותה הקשור לפנטניל אותרה באוהיו. ביותר מ-95% שבהם אותר אנאלוג של