

Stofwisselingsziekten binnen de psychiatrie

M.G.M. DE-SAIN-VAN DER VELDEN, J.J. JANS, M. FIGEE, M. ENGELN, H.C.M.T. PRINSEN, N.M. VERHOEVEN-DUIF, A.B.P. VAN KUILENBURG, G. VISSER, C.H. VINKERS

SAMENVATTING Stofwisselingsziekten kunnen gepaard gaan met psychiatrische symptomen. Bij een meisje met progressieve neurologische problemen en oogklachten op jeugdige leeftijd en bij een volwassen man met ernstige psychiatrische problemen (autisme, psychotische symptomen) en neurologische klachten werd een lysosomale stapelingsziekte vastgesteld. Het is belangrijk om een stofwisselingsziekte als oorzaak van psychiatrische klachten te herkennen omdat tijdige behandeling irreversibele neurologische schade kan voorkomen. Bovendien kunnen psychofarmaca een paradoxale verergering van klinische symptomen van een stofwisselingsziekte veroorzaken. Daarom dienen psychiaters te weten welke symptomen of signalen kunnen duiden op een stofwisselingsziekte.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)5, 402-406

TREFWOORDEN gedragsproblemen, psychiatrische symptomen, stofwisselingsziekten



Stofwisselingsziekten zijn genetische ziekten waarbij een enzym of een transporteiwit deficiënt is. De incidentie van stofwisselingsziekten is laag (1:800) en er zijn meer dan 1000 stofwisselingsziekten met zeer verschillende klinische beelden. De symptomen kunnen op de kinderleeftijd verschillen van die op volwassen leeftijd. Het aantal patiënten met een stofwisselingsziekte die zich op latere leeftijd openbaart, neemt de laatste jaren snel toe vanwege verbeterde herkenning en diagnostiek.

Stofwisselingsziekten kunnen zich manifesteren met psychiatrische symptomen (zie voor een overzicht: Sedel e.a. 2007; Walterfang e.a. 2013; Nia 2014). Desondanks worden stofwisselingsziekten als oorzaak van psychiatrische klachten vaak over het hoofd gezien. Geïsoleerde psychiatrische symptomen bij deze ziekten worden soms jarenlang niet herkend (Sedel e.a. 2007). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat psychiatrische symptomen subtiel en heterogeen kunnen zijn of dat de symptomen niet bij een formele DSM-classificatie passen.

Misschien wel de belangrijkste oorzaak voor onderdiagnostiek vormt echter ook de onbekendheid met de ziektebeelden. Het is niet eenvoudig om bij de juiste patiënt het juiste metabole defect te overwegen. Patiënten(groepen) met eenzelfde metabool defect kunnen een zeer variabel begin van (psychiatrische) symptomen hebben. Het vaststellen van een stofwisse-

lingsziekte door psychiaters is echter essentieel omdat:

- steeds meer stofwisselingsziekten effectief behandeld kunnen worden en tijdige behandeling irreversibele neurologische schade kan voorkomen;
- genetische counseling aangeboden kan worden;
- psychofarmaca een paradoxale verergering van klinische symptomen van een stofwisselingsziekte kunnen veroorzaken (Anglin e.a. 2012a).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A werd op 9-jarige leeftijd gezien wegens avasculaire necrose van de rechter femurkop en aansluitend progressieve heuppijn, instabiel lopen en vermoeidheid. Een MRI-scan van de hersenen liet geen afwijkingen zien, vooral geen aanwijzingen voor cerebellaire oorzaken van de klachten. Omdat men conversie vermoedde, werd een revalidatietraject gestart. Dit bleek echter ineffectief. Binnen een jaar verslechterde haar looppatroon: patiënte kon niet meer lopen zonder steun. Ook kon zij niet meer schrijven. Oogheelkundig onderzoek toonde in beide ogen een maculaire *cherry red spot* aan, met bleke en atrofische veranderingen van de N. opticus met afwijkingen in de lens en een nystagmus. Daarnaast waren er een intentietremor en ataxie. Deze neurologische en oogheelkundige afwijkingen werden ook gevonden bij haar jongere zus. De combinatie van typische oogafwijkingen en neurologi-

sche klachten leidde tot vermoeden van een lysosomale stapelingsziekte bij beide patiënten. Metabool urineonderzoek toonde een afwijkend oligosaccharidepatroon aan dat karakteristiek is voor een galacto(sialidose). De activiteit van N-acetylneuraminidase in fibroblasten was sterk verlaagd en de diagnose sialidose type I werd bevestigd met DNA-onderzoek.

Patiënt B, een 31-jarige man, werd vanaf 9-jarige leeftijd psychiatrisch begeleid wegens een autismespectrumstoornis met contactproblemen, structuurbehoefte en beperkte interesses. Op die leeftijd werd ook primaire hyperparathyreoïdie gediagnosticeerd en daarnaast een B-cel-non-hodgkinlymfoom (burkitt-lymfoom), dat succesvol behandeld werd met chemotherapie. Patiënt voltooide de middelbare school op vwo-niveau.

Tijdens zijn studie miste hij echter aansluiting bij studiegenoten en vereenzaamde hij, waarna hij op 23-jarige leeftijd psychotische symptomen kreeg met akoestische hallucinaties en achtervolgingswanen. De psychotische symptomen reageerden slechts langzaam en gedeeltelijk op behandeling met risperidon 2 mg. Patiënt stopte met zijn studie, ging weer thuis wonen en werd begeleid in zijn activiteiten.

Wegens progressieve loopproblemen op 27-jarige leeftijd werd neurologisch onderzoek verricht, waarbij een cerebellair syndroom werd vastgesteld op basis van een breedbasisch looppatroon, gestoorde koorddansersgang, coördinatieproblemen en dysartrie met verticale blikparese. De lysosomale stapelingsziekte (LSD) Niemann-Pick type C (NPC) werd gediagnosticeerd op basis van de progressieve neurologische en psychiatrische afwijkingen die pasten bij de voor deze ziekte kenmerkende schadelijke vetstapeling in cerebellum, hersenstam en basale kernen, en op basis van het feit dat een zus van patiënt aan deze ziekte was overleden.

Een MRI-scan bevestigde atrofie van het cerebellum en neuropsychologisch onderzoek liet een vertraagd mentaal tempo en executieve functiestoornissen zien bij relatief intacte geheugen- en taalfuncties.

Gestart werd met miglustat, een medicijn dat mogelijk de ziekteprogressie kan vertragen. Patiënt ging tot op het moment van schrijven langzaam achteruit wat betreft motoriek en cognitieve functies.

DISCUSSIE

NPC heeft een heterogene presentatie en kan op verschillende leeftijden beginnen. Er zijn patiënten met NPC bij wie initieel alleen psychose optreedt, zoals bij patiënt B het geval was (Shulman e.a. 1995). Het kan bij deze patiënten tientallen jaren duren voordat neurologische achteruitgang duidelijk wordt (Trendelenburg e.a. 2006), waardoor

AUTEURS

MONIQUE DE SAIN-VAN DER VELDEN,

laboratoriumspecialist klinische genetica, UMC Utrecht.

JUDITH JANS, laboratoriumspecialist klinische genetica, UMC Utrecht.

MARTIJN FIGEE, psychiater, AMC Amsterdam.

MARC ENGELEN, kinderneuroloog, AMC Amsterdam.

BERTHIL PRINSEN, laboratoriumspecialist klinische genetica, UMC Utrecht.

NANDA VERHOEVEN-DUIF, laboratoriumspecialist klinische genetica, UMC Utrecht.

ANDRE VAN KUILENBURG, laboratoriumspecialist klinische genetica, AMC Amsterdam.

GEPEKKE VISSER, kinderarts metabole ziekten, UMC Utrecht.

CHRISTIAAN VINKERS, psychiater, UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Monique de Sain-van der Velden, afd. Medische Genetica, KC 02.069.1, UMC Utrecht, Postbus 85.090, 3508 AB Utrecht.

E-mail: m.g.desain@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-11-2015.

zij vaak jarenlang onterecht worden behandeld met anti-psychotica (Shulman e.a. 1995).

Ook de aandoening die bij patiënte A werd geconstateerd, sialidose type I, is een progressief ziektebeeld. Hiervoor starten binnenkort trials met gengemedieerde chaperonetherapie.

Overwegen stofwisselingsziekte door psychiater

Wanneer moet een stofwisselingsziekte binnen de psychiatrie overwogen worden? Er zijn diverse (groepen) stofwisselingsziekten die geassocieerd zijn met psychiatrische symptomen. In **TABEL 1** geven wij een overzicht van de meest voorkomende stofwisselingsziekten met de mogelijke typische lichamelijke en psychiatrische symptomen. Een aantal stofwisselingsziekten is X-gebonden (ziekte van Fabry, X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD), creatinetransporterdeficiëntie).

Bij LSD variëren psychiatrische symptomen van subtiele stemmingsklachten tot psychotische klachten of vroege dementie, maar soms staan vooral gedragsveranderingen op de voorgrond. Cerebrale ALD (X-ALD met inflammatoire demyeliniserende afwijkingen in cerebro) manifesteert zich vaak met gedragsproblemen, cognitieve problemen of verschijnselen die op een stemmingsstoornis lijken (de

TABEL 1 Stofwisselingsziekten die geassocieerd zijn met psychiatrische symptomen

Stofwisselingsziekte	Meest voorkomende symptomen Psychiatrisch	Meest voorkomende symptomen Algemeen
Lysosomale stapelingsziekten (LSD)		
Ziekte van Fabry	depressie	pijn aan extremiteiten, cardiomyopathie, nierinsufficiëntie
Ziekte van Gaucher	schizofrenie, psychose	hepatosplenomegalie
Ziekte van Tay Sachs (juveniel)	psychose	variabele neurologische klachten, oog: cherry red spot
α -mannosidose (type II)	schizofrenie, psychose	gehoorverlies, progressieve neurologische degeneratie
β -mannosidose	hyperactief, agressief	mentale retardatie, gehoorverlies, spraakstoornissen
Metachromatische leukodystrofie (MLD)(volwassen)	psychose, depressie	afnemend concentratievermogen, en gedragsverandering
Neuronale ceroidlipofuscinose (NCL) (volwassen; ANCL)	psychose	progressieve cognitieve achteruitgang, motorische stoornissen en epilepsie
Niemann-Pick type C (NPC)	psychose	progressieve cognitieve en motorische regressie met o.a. ataxie, abnormale bewegingen
MPS III (ziekte van Sanfilippo)	gedragsveranderingen, dementie	retinitis pigmentosa, vergroving gelaat
Peroxisomale stoornissen		
X-gebonden adrenoleukodystrofie- (X-ALD)	gedragsproblemen, manie, psychose	spastische paraparese, bijnierschorsinsufficiëntie
Creatinemetabolisme		
Creatinetransporterdeficiëntie	gedragsveranderingen	spraak-taalachterstand, echolalie, ontwikkelingsachterstand
Aminozuurgerelateerde stoornissen		
Cystathionine β -synthase(CBS)-deficiëntie	mentale retardatie, depressie, psychose	epilepsie, ectopia lentis (luxatie), myopie, marfanachtige verschijnselen
Cobalamine C-deficiëntie	mentale retardatie, verwardheid, depressie, psychose	vroegtijdige arteriosclerose en trombose, optische atrofie
Methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR)-deficiëntie	mentale retardatie, verwardheid, depressie, psychose	vroegtijdige arteriosclerose en trombose, ataxie, beroerte
Ureumcyclusdefecten (UCD)	gedragsveranderingen, verwardheid, hallucinaties	leverdisfunctie, braken, hoofdpijn, misselijkheid
Lipidenstoornissen		
Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)	gedragsveranderingen, pre-dementie, agressie	cataract, xanthomen, diarree
Porfyrie		
Acute intermitterende porfyrie	psychose, depressie, verwardheid	buikpijn, donkere urine
Metalen		
Ziekte van Wilson	veranderingen in persoonlijkheid, psychose, depressie, manische klachten	extrapiramidale symptomen, chronisch leverfalen, oog: ring van Kayser-Fleischer
Mitochondriële ziekten		
Diverse syndromen en aandoeningen	stemmingswisselingen, achteruitgang in cognitie, psychose en angst	zeer variabel: vrijwel elk symptoom mogelijk

Beer e.a. 2014). Psychiatrische symptomen bij creatinedeficiëntie zijn o.a. gedragsveranderingen, chronische hallucinaties en depressie (Valayannopoulos e.a. 2012).

Bij ureumcyclusdefecten (UCD) wordt in eerste instantie vaak een gedragsverandering opgemerkt, gevolgd door ontwikkeling van psychose en acute encefalopathie (Nassogne e.a. 2005). Psychiatrische symptomen bij CBS-deficiëntie treden op bij 51% van de volwassen patiënten (Abbott e.a. 1987) en omvatten gedragsstoornissen (geweld, drugs- of alcoholmisbruik), persoonlijkheidsstoornissen (hyperactiviteit, gebrek aan remming), depressie en obsessieve-compulsieve stoornis.

Methyleentetrahydrofolaatreductase- (ofwel *MTHFR*-) en cobalamine C-deficiëntie kunnen ook leiden tot chronische of subacute psychiatrische symptomen met gedesorgeriseerd gedrag, zoals paranoïde wanen en auditieve en visuele hallucinaties (Roze e.a. 2003).

De psychiatrische manifestatie bij patiënten met cerebrotendineuze xanthomatoze (CTX) is heterogeen: paranoïde wanen, hallucinaties, katatonie, agitatie, agressie, hyperactiviteit, depressie en dementie (Fraidakis 2013). Ook het klinisch beeld van porfyrie omvat een breed scala aan psychiatrische symptomen, zoals psychose, depressie en verwardheid (Millward e.a. 2005).

Veranderingen in persoonlijkheid, voornamelijk geïrriteerdheid en agressie, komen het frequentst voor bij de ziekte van Wilson terwijl veelvoorkomende psychiatrische symptomen bij mitochondriële defecten stemmingswisselingen, cognitieve achteruitgang, psychose en angst zijn (Anglin e.a. 2012b).

Kortom, psychiatrische symptomen bij stofwisselingsziekten zijn specifiek, heterogeen en weinig onderscheidend. Door het ontbreken van scherpe criteria is het niet eenvoudig te bepalen wanneer patiënten onderzoek naar een stofwisselingsziekte moeten ondergaan. De volgende aanknopingspunten kunnen hierbij helpen.

Aanknopingspunten

- De familiegeschiedenis is suggestief of positief voor een stofwisselingsziekte.
- Klinische symptomen worden uitgelokt door koorts, voedselinname (hoeveelheid eiwit), partus, chirurgie of langdurig vasten.
- Patiënt heeft een medische voorgeschiedenis waarbij verschillende organen betrokken zijn (mitochondriële ziekten) (Thomeer e.a. 1998).
- Bij patiënten met onverklaarbare episodes van progressieve bewustzijnsveranderingen of gedragsveranderingen in combinatie met langdurig braken (vooral in afwezigheid van koorts of diarree) bij UCD (Finkelstein

e.a. 1990) dient men altijd bedacht te zijn op stofwisselingsziekten.

- Als er gedrags- of persoonlijkheidsveranderingen zijn in de kindertijd of op volwassen leeftijd, vooral als er ook leerproblemen zijn (CTX) (Fraidakis 2013).
- Psychiatrische kenmerken gaan gepaard met (progressieve) neurologische uitval. Aanvullend onderzoek met MRI-scan, eeg en EMG kan hierbij ondersteunend zijn.
- Psychiatrische kenmerken vertonen systemische kenmerken: hepatosplenomegalie (stapelingsziekten), bijnierschorsinsufficiëntie (*X-ALD*), bilateraal cataract, peesxanthomen of chronische diarree (CTX).
- Er zijn oogafwijkingen zoals ring van Kayser-Fleischer (Wilson), myopie en ectopische lens (CBS-deficiëntie), cataract (CTX), cherry red spot (o.a. ziekte van Tay-Sachs), retinitis pigmentosa (mitochondriële ziekten, neuronale ceroidlipofuscinose of NCL).
- Er zijn hematologische afwijkingen (vooral trombose bij methyleringsdefecten).
- Er zijn acuut beginnende en terugkerende symptomen van verwarring en gedragsveranderingen (UCD, porfyrie, homocystinurie) (Sedel 2014).
- Patiënt meldt visuele hallucinaties (Bonnot e.a. 2014).
- De psychiatrische symptomen zijn therapieresistent.
- Er is een klinische verslechtering na starten van medicatie: behandeling met valproaat kan bijvoorbeeld UCD verergeren (Elgudin e.a. 2003).
- Patiënt vertoont katatonie; bijv. bij UCD, *MTHFR*, porfyrie, Wilson, CTX, GM2 en NPC (Sedel e.a. 2007).

CONCLUSIE

In dit artikel laten we zien dat psychiatrische symptomen kunnen wijzen op een stofwisselingsziekte. Gezien de relatief lage prevalentie is het onwenselijk om bij iedere patiënt stofwisselingsonderzoek te verrichten. Psychiaters moeten er alert op zijn dat een stofwisselingsziekte geïsoleerde psychiatrische symptomen kan geven, ook op volwassen leeftijd. Het beloop van stofwisselingsziekten varieert erg en een aantal stofwisselingsziekten heeft een progressief verloop. De meeste diagnostiek naar stofwisselingsziekten is relatief eenvoudig en non-invasief (meestal bloed- en urineonderzoek).

Aan de hand van de genoemde adviezen moet men per patiënt inschatten of er een vermoeden is op een stofwisselingsziekte. Het is belangrijk om patiënten bij wie men een stofwisselingsziekte vermoedt, te identificeren en door te verwijzen naar een academisch centrum voor ziektespecifieke behandeling. Op die wijze kan men mogelijk onomkeerbare fysieke en neurologische complicaties voorkómen.

LITERATUUR

- Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet* 1987; 26: 959-69.
- Anglin R, Rosebush P, Mazurek M. Psychotropic medications and mitochondrial toxicity. *Nat Rev Neurosci* 2012a; 13: 650.
- Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2012b; 73: 506-12.
- Bonnot O, Klunemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 65.
- de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2014; 83: 2227-31.
- Elgudin L, Hall Y, Schubert D. Ammonia induced encephalopathy from valproic acid in a bipolar patient: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 91-6.
- Finkelstein JE, Hauser ER, Leonard CO, Brusilow SW. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Pediatr* 1990; 117: 897-902.
- Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e302.
- Millward LM, Kelly P, King A, Peters TJ. Anxiety and depression in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 1099-107.
- Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 407-14.
- Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol* 2014; 261 Suppl 2: S559-68.
- Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de BH, Zittoun J, Benoist JF e.a. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1457-62.
- Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 631-41.
- Shulman LM, David NJ, Weiner WJ. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1995; 45: 1739-43.
- Thomeer EC, Verhoeven WM, van de Vlasakker CJ, Klompenhouwer JL. Psychiatric symptoms in MELAS; a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 692-3.
- Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, Millat G, Bohner G, Munz DL e.a. Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 997-8.
- Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, Barbier V, Desguerre I, Philippe A e.a. Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 151-7.
- Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 687-702.

SUMMARY**Metabolic diseases in psychiatry**

M.G.M. DE-SAIN-VAN DER VELDEN, J.J. JANS, M. FIGEE, M. ENGELEN, H.C.M.T. PRINSEN, N.M. VERHOEVEN-DUIF, A.B.P. VAN KUILENBURG, G. VISSER, C.H. VINKERS

Metabolic diseases can be associated with psychiatric symptoms. We present two case histories that demonstrate the importance of correctly diagnosing a metabolic disease as being the cause of psychiatric symptoms. We also discuss which symptoms or signals may indicate a metabolic disease.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)5, 402-406

KEY WORDS behavioral problems, metabolic disease, psychiatric symptoms