

# Richtlijn (sub) acute neuro-psychiatrische stoornissen bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen - focus op metabole ziekten

Lokale richtlijn Erasmus MC

26 mei 2020, geldig tot 26 mei 2022

Auteurs:

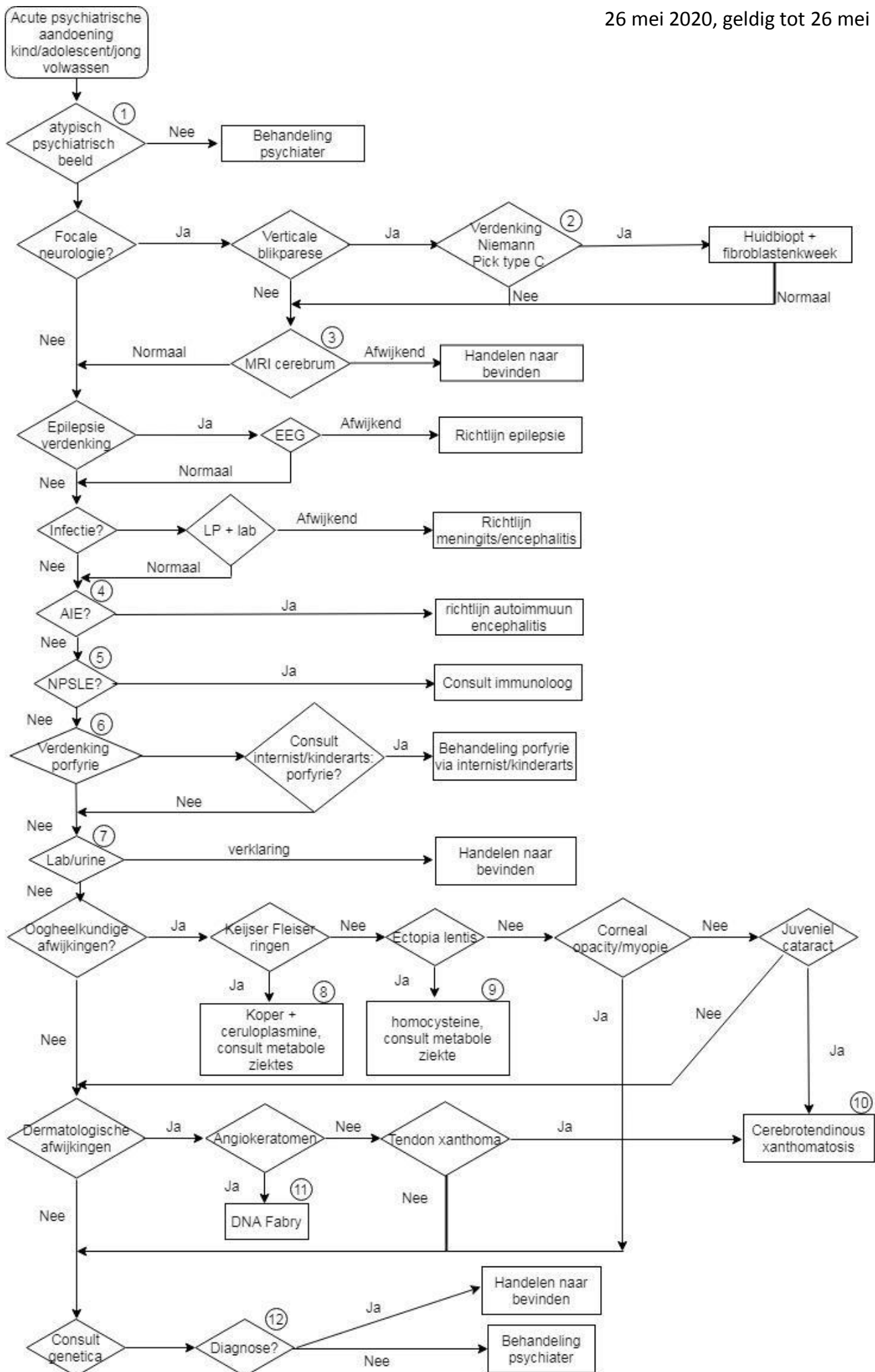
Afdeling Neurologie: dr. K.L. Kreft (AIOS neurologie), dr. C.E. Catsman-Berrevoets (neuroloog-kinderneuroloog)

Afdeling Kinder- en Jeugd Psychiatrie: L.W. ten Hoopen (kinder- en jeugdpsychiater), dr. B. Dierckx (kinder- en jeugdpsychiater/klinisch farmacoloog)

Afdeling Kindergeneeskunde/ metabole ziekten: dr. H.H. Huidekoper

Afdeling Interne geneeskunde/ Metabole ziekten: dr. N.C. Peltenburg

Disclaimer 1 januari 2015. De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen



## Toelichting op flowchart

Er is een uitgebreide differentiaal diagnose bij (sub)acute atypische (neuro-)psychiatrische ziektebeelden bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen. Naast immuungemedieerde aandoeningen, zoals cerebrale vasculitis in het kader van een (systemische) immuunziekte en – zeldzaam, maar in de toekomst waarschijnlijk wel te verwachten, subacute scleroserende pan-encefalitis (SSPE) na eerder doormaken van mazelen, staat ook een aantal metabole ziekten in de differentiaal diagnose. Het betreft vrijwel altijd de late onset vormen van zeer zeldzame aandoeningen, welke meestal autosomaal recessief overerven, en waarbij er nog een restactiviteit van het aangedane relevante enzym bestaat. Dit laatste maakt dat de neuropsychiatrische symptomen voorafgaand aan een acutere decompensatie pas laat debuten en vaak langzaam progressief zijn, waardoor het lastig is deze aandoeningen tijdig te onderkennen. De psychiatrische symptomen bestaan vaak ook lange tijd geïsoleerd met pas veel later optredende neurologische symptomen. Aangezien onder deze metabole ziekten behandelbare aandoeningen zijn, bijvoorbeeld door enzymtherapie of beenmergtransplantatie welke de progressie van de ziekte afremmen, of behandeling in de niet al te verre toekomst binnen het bereik komt, bijvoorbeeld door gentherapie, is het diagnosticeren van deze aandoeningen zeer relevant. Dit betreffen de ziekte van Wilson (punt 8), ureum cyclus defecten (punt 7), hyperhomocysteinemie (punt 9), late onset Niemann-Pick type C (punt 2), cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) (punt 10), acute porfyrie (punt 6), metachromatische (MLD) en adrenoleukodystrofie (ALD, punt 3). Het grootste deel van deze richtlijn richt zich dan ook op de screening van behandelbare neurometabole ziektebeelden. Gerichte diagnostiek naar deze ziektebeelden voorkomt over-diagnostiek bij deze zeldzame aandoeningen met een lage a-priori kans. Daarnaast zijn er verschillende genetische aandoeningen waarvoor (nog) geen behandeling beschikbaar is, deze zijn met name van belang voor genetische counseling (punt 12).

Een multidisciplinaire benadering van deze aandoeningen is zeer aan te bevelen, bij een verdenking op een metabole stoornis is laagdrempelig een consult kinderarts/internist metabole ziekten aan te bevelen. Uiteraard dient ook de behandeling van deze ziektebeelden multidisciplinair te gebeuren tussen zowel de (kinder- en jeugd) psychiatrie, de neurologie en de kinderarts-/internist metabole ziekten. Op donderdagmiddag is er een MDO metabole ziekten, waarvoor patiënten laagdrempelig aangemeld kunnen worden via HIX.

Naast de in de richtlijn genoemde ziektebeelden waarbij literatuur bestaat van ten minste (meerdere) case series, zijn er nog case reports met neuropsychiatrische klachten bij metabole diagnoses zoals de ziekte van Hartnup (intermitterende ataxie, hypertonie, hyperreflexie, emotionele instabiliteit en fotosensitieve dermatitis, veroorzaakt door mutatie in de

aminozuurtransporter *SLC6A19*), Pantothenate kinase–associated neurodegeneration (cerebrale ijzerstapeling, veroorzaakt door mutatie in *NBIA1* gen met progressieve loopstoornissen, rigiditeit in alle ledematen, dysarthrie, vertraagde bewegingen, choreoathetosis en opticusatrofie) en adult onset lipofuscinosis (ook wel Kufs disease genoemd, met achteruitgang in neurocognitief functioneren, verminderde visus, verslechterende motoriek en epilepsie). Of deze ziektebeelden daadwerkelijk een verhoogde incidentie hebben van neuropsychiatrische symptomen is onbekend, daarom zullen deze niet verder worden besproken in deze richtlijn, echter weten dat neuropsychiatrische klachten wel zijn beschreven en dat een associatie niet is uitgesloten, is nuttig voor herkenning.

Wij benadrukken dat de huidige richtlijn niet bedoeld is voor patiënten die (sub) acuut in de war zijn door een intoxicatie of een infectieuze oorzaak zoals een bacteriële of virale meningo-encefalitis. Wanneer het klinisch beeld hier op mocht wijzen dienen deze - gezien de belangrijke therapeutische consequenties – natuurlijk allereerst en snel te worden gediagnosticeerd. Hiervoor adviseren wij de desbetreffende richtlijnen te gebruiken.

## **1. Definitie van een atypisch (neuro-)psychiatrisch toestandsbeeld**

Bij neurometabole ziekten treden psychiatrische symptomen vaak al lange tijd voor het debuut van de neurologische symptomen op. Bij neurologisch onderzoek worden aanvankelijk vaak geen of slechts subtiele afwijkingen gevonden. Epilepsie als alarmsymptoom hoeft ook niet op de voorgrond te staan. Onderstaande symptomen passen bij een atypisch (neuro-)psychiatrisch toestandsbeeld, waarvoor verdere diagnostiek naar somatische (metabole) oorzaken geïndiceerd is:

- (Sub) acuut ernstige psychiatrische klachten ontstaan in uren tot dagen, mogelijk met een voorgeschiedenis van eerdere korte recidiverende episodes kunnen voorkomen
- Atypische psychiatrische symptomen: visuele hallucinaties, katatonie
- Verslechtering van het psychiatrisch beeld na toediening van antipsychotica
- Milde mentale beperking, eventueel gesuperponeerd op al zeer geleidelijke neurocognitieve achteruitgang, die al wat langere tijd aan de gang kan zijn. Dit kan zich uiten in verminderde school/ intellectuele prestaties, maar ook meer subtiel in apathisch/ depressief, obsessief of oppositioneel gedrag
- Overige neurocognitieve symptomen, achteruitgang taal of verlies van eerder verworven motorische en/of adaptieve vaardigheden, geheugenproblemen

- Acute transiënte psychiatrische stoornissen die optreden bij een inadequaet dieet/ vasten of tijdens/ na koortsperioden
- Combinatie van psychiatrische klachten met gastro-intestinale klachten of huiduitslag
- Aanwezigheid van dysmorfieën

## 2. Niemann Pick type C

Niemann Pick type C is een lysosomale stapelingsziekte. Het klinisch beeld is hoogst variabel. Bij jonge kinderen staat doofheid (met name in jonge kinderjaren), neonatale icterus, dystonie, ataxie, dysarthrie, dysfagie en hepato-splenomegalie (splenomegalie meer op de voorgrond dan hepatomegalie, maar beide wordt beschreven) op de voorgrond. Bij juveniele of adulte vormen is de neurologisch meest kenmerkende bevinding een verticale blikparese. Geleidelijk toenemende psychiatrische symptomen staan op de voorgrond, met name autisme spectrum stoornissen (ASS) symptomen, symptomen lijkend op schizofrenie, visuele of auditieve hallucinaties en een frontaal syndroom. Er kan ook sprake zijn van depressie of een ernstige angst stoornis. Genetisch is het een autosomaal recessieve aandoening met een incidentie van 1/120.000-150.000 levend geboren kinderen veroorzaakt door mutaties in het *NPC1 gen* (chromosoom 18q11, 95% van alle patiënten) of het *NPC2 gen* (chromosoom 14q24.3, 4% van alle patiënten). Makkelijke screening is mogelijk door plasma oxysterol te bepalen (kan in het Amsterdam UMC locatie AMC, dit betreft een niet geaccrediteerde laboratoriumtest, inzetten na overleg met een kinderarts/internist- metabole ziekten). De diagnose kan worden gesteld middels een huidbiopt en fibroblastenkweek met filipine kleuring (waarbij abnormale intracellulaire cholesterol en glycosfingolipidenophoping kan worden aangetoond), echter is dit tijdrovende en dure diagnostiek. De diagnose kan ook worden gesteld middels gericht DNA onderzoek, indien de biomarkers verhoogd zijn, kan worden overwogen om direct *NPC1/NPC2* mutatie analyse uit te voeren. Ook plasma chitotriosidase (enzymdiagnostiek Klinische genetica Erasmus MC) kan verhoogd zijn en is eenvoudig te bepalen, een normale waarde sluit Niemann-Pick C echter niet (NB: chitotriosidase is deficiënt in 6% van de Kaukasische bevolking). Behandeling is vooral symptomatisch. Miglustat (Zavesca) kan progressie van de neurologische ziekteverschijnselen, juist bij patiënten met een juveniele of adulte vorm van Niemann Pick type C remmen. Er is nog geen enzym therapie beschikbaar, wel lopen er studies naar intrathecale behandeling met cyclodextrine als substraatreductietherapie.

### **3. Voorbeelden van afwijkende bevindingen op MRI-cerebrum welke verdenking op specifiek metabool ziektebeeld kunnen geven**

- Koperstapeling in thalamus en nucleus lentiformis, in 25% ook afwijkingen in de basale kernen bij ziekte van Wilson (zie ook kopje 8) met hoog signaal op T2 en FLAIR.
- Asymmetrische witte stof afwijkingen zonder aankleuring, in bijvoorbeeld de hersenstam en cerebellum, zonder betrokkenheid van calloso-septale overgang en subcorticale U-vezels kan passen bij de ziekte van Fabry (zie kopje 11).
- Gegeneraliseerde cerebrale en cerebellaire atrofie met diffuse T2/FLAIR hyperintensiteiten in de witte stof kan gezien worden bij cerebrotendineuze xanthomatose. Hoog signaal in de nucleus dentatus van het cerebellum op de T2 gewogen beelden past hier ook goed bij (zie ook kopje 10). Vaak ook calcificaties in de cerebellaire witte stof.

### ***Leukodystrofieën***

#### *Juvenile/ adult onset adrenoleukodystrofie (ALD):*

Witte stof afwijkingen hyperintens op de T2 en hypointens op de T1 gewogen MRI beelden parieto-occipitaal en in het splenium van het corpus callosum, met inhomogene aankleuring (van inflammatoire zone) zijn typisch voor juveniele/ adult onset adrenoleukodystrofie. Perifere aankleuring kan worden gezien. ALD op de volwassen leeftijd is een zeldzame X-gebonden ziekte. Er bestaan verschillende vormen van dit ziektebeeld, waarbij nagenoeg altijd betrokkenheid van ook de bijnieren. Psychiatrische symptomen gaan vaak vooraf aan de neurologische symptomen. Hierbij valt te denken aan gedragsveranderingen, manie, depressie en acute episodes met psychoses. Neurologisch ontwikkelen patiënten uiteindelijk een niet-inflammatoire axonopathie, met daarbij een progressieve spastische paraparese, sensore ataxie/demyeliniserende polyneuropathie, sfincter disfunctie, impotentie en pijn (AMN vorm). De cerebrale ALD (CALD vorm) presenteert zich alleen in mannen met een inflammatoir demyeliniserend beeld van de hersenen, leidend tot snel progressieve cognitieve stoornissen, ataxie, insulten en uiteindelijk overlijden patiënten hieraan. Het ziektebeeld wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ABCD1* gen, wat leidt tot stoornissen in het peroxisomale pathway, met verhoogde zeer lange keten vetzuren in serum. Komt voor bij ongeveer 1/17.000 geboortes. Behandeling van bijnierschors insufficiëntie met hormoonsuppletie is essentieel. Tevens is behandeling middels stamceltransplantatie mogelijk indien dit in een vroeg stadium van de ziekte gebeurt. Cerebrale verschijnselen van ALD kunnen hiermee zelfs worden voorkomen indien dit in een presymptomatisch stadium van de ziekte gebeurt, waardoor momenteel wordt onderzocht of

jongens binnen het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma kunnen worden gescreend op ALD.

*Juvenile/ adult onset metachromatische leukodystrofie (MLD):*

Psychiatrische symptomen zijn schizofrenie, depressie, ADHD, en autisme spectrum stoornissen. Neurologische klachten zijn achteruitgang in cognitief functioneren door verstoorde concentratie, verminderde processing snelheid/ executief functioneren en gedragsveranderingen. Motorisch ontstaat er een piramidaal beeld met ataxie. Tevens kan er een milde polyneuropathie ontstaan. Typisch zijn witte stof afwijkingen hyperintens op de T2 gewogen MRI beelden, beginnend in het corpus callosum, spreidend bilateraal in de periventriculaire witte stof, gevolgd door de subcorticale witte stof. Dit ziektebeeld wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het arylsulfatase A (*ARSA*) gen (zeldzaam is mutatie in *PSAP* gen, wat de co-factor saposin B/sphingolipid activator proteïn B van arylsulfatase A degradeert). Dit leidt tot accumulatie van sulfatides in oligodendrocyten, gevolgd door demyelinisatie. De incidentie is 1-2/100.000. Leeftijd van onset correleert met het restant arylsulfatase A activiteit en varieert per subtype: laat infantiel (leeftijd 1-2 jaar), juveniel (leeftijd 5-10 jaar) en volwassen vorm (na puberteit tot 50<sup>e</sup> levensjaar). De diagnose wordt gesteld op basis van enzymactiviteit (gemeten in leukocyten of fibroblasten), excretie van sulfatides in urine en genetisch onderzoek. Momenteel is de enige behandeloptie stamceltransplantatie in een presymptomatisch stadium, hiermee worden echter wisselende therapeutische effecten bereikt. Veelbelovend is de behandeling met ex-vivo genterapie waarbij autologe stamcellen worden geoogst, vervolgens worden gecorrigeerd met genterapie *in vitro* en daarna terug worden getransplanteerd.

#### **4. Verdenking auto-immuun encephalitis (AIE)**

Indien er verdenking is op een auto-immuun encefalitis, inclusief Hashimoto thyreoiditis/encephalitis (encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease, EAATD), verwijzen wij naar de Erasmus MC richtlijn auto-immuunencephalitis.

#### **5. Verdenking neuro-psychiatrische SLE (NPSLE)**

Neuro-psychiatrische systemische lupus erythematosus is een notoir lastige diagnose. De diagnose SLE wordt gesteld aan de hand van de ACR criteria, welke ook van toepassing is voor de diagnose NPSLE. Neurologische klachten kunnen zijn: epilepsie, delier, en cognitieve stoornissen. Psychiatrische stoornissen zijn angststoornis, stemmingsstoornissen, en psychoses. Er dient aan

gedacht te worden indien er ook sprake is van huidafwijkingen en/of nierfunctieproblemen. Vanwege de complexiteit van de diagnose, verdient een multidisciplinaire benadering samen met de internist/kinderarts-immunoloog de voorkeur.

## **6. Verdenking acute porfyrie**

Porfyrie is een verzamelnaam voor een groep zeer heterogene ziektebeelden veroorzaakt door stoornissen in de haem-synthese. De acute porfyrieën, dit zijn acute intermitterende porfyrie, porfyria variegata, DOSS porfyrie en hereditaire coproporfyrie, zijn in deze groep de ziektebeelden die kunnen leiden tot neurologische en psychiatrische klachten. De enzym deficiënties in de haem-synthese leiden tot ophoping van delta-aminolevulinic acid (ALA) en porphobilinogeen (PBG), de voorlopers van porfyrynes. Acute porfyrie aanvallen kenmerken zich door heftige abdominale pijn aanvallen, frequent met misselijkheid/braken en constipatie, soms gepaard gaande met hyponatriëmie en een tachycardie. Neurologische klachten worden veroorzaakt door toxiciteit van ALA, zoals paralyse en neuropathie. Psychiatrische klachten betreffen delier, hallucinaties, stemmingsstoornissen (met name depressie). Meestal treden klachten op bij volwassenen, maar ook kinderen kunnen aangedaan zijn. De diagnose kan gesteld worden door bepaling van ALA en/of PBG in de urine (NB: bescherm het urinemonster tegen licht). Indien deze niet verhoogd zijn, is acute porfyrie niet de oorzaak van klachten die op dat moment of kort ervoor bestonden. Als de waarden wel verhoogd zijn, is er waarschijnlijk sprake van een porfyrie-aanval. Neem in dat geval contact op met de dienstdoende metabool specialist. Prevalentie is 5/1.000.000.

## **7. Screening lab en urine**

Bij verdenking op een somatische oorzaak van een acuut psychiatrisch toestandsbeeld dienen te worden bepaald:

- TSH, fT4, bij verdenking op een EAATD ook anti-TPO, anti-TG, anti-TSHR (zie richtlijn auto-immuun encefalitis)
- Basis metabole screening bloed en urine (inclusief aminozuren en organische zuren). NB: op aanvraag duidelijk de klinische symptomen aangeven.
- ammoniak
- Vitamine D



*Op indicatie in lab testen:*

- ANA, anti-dubbelstrengs DNA (in overleg met immunoloog bij verdenking NPSLE, zie kopje 5)
- Lactaat, pyruvaat, vitamine B12, ceruloplasmine, koper

### ***Ureum cyclus defecten***

Een verhoogd ammoniak kan onder andere passen bij een ureum cyclus defect, waarbij ammoniak niet omgezet kan worden in ureum. De ureum cyclus zorgt ervoor dat stikstof (onder andere afkomstig van ammoniak) in het lichaam kan worden uitgescheiden in de vorm van ureum via de urine. De ureum cyclus defecten zijn een groep van erfelijke metabole ziekten, die elk één van de zes enzymen van de ureumcyclus aantasten. Dit zijn ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie, carbamylfosfaat synthase1 (CPS1) deficiëntie, citrullinemie (argininosuccinaat synthase deficiëntie), argininosuccinaat lyase (ASL) deficiëntie, arginase deficiëntie en N-acetylglutamaat (NAGS) deficiëntie. Door vaak periodiek verhoogde ammoniak waarden, kunnen patiënten last krijgen van encefalopathie waarbij braken, sufheid, verwardheid, hoofdpijn, lethargie, verminderde eetlust, gedragsveranderingen of prikkelbaarheid. Uiteindelijk kan dit leiden tot levensbedreigende encefalopathie. Uitlokkende factoren die tot een hyperammoniemische ontregeling kunnen leiden zijn infecties, operatieve ingrepen, vasten, overgeven en diarree. Ook kan een specifieke aversie tegen eiwitrijk voedsel een belangrijk anamnestic gegeven zijn. Psychiatrisch kunnen er visuele hallucinaties optreden, wanen, psychoses samen met stemmingsstoornissen. De behandeling bestaat veelal uit een eiwitbeperkt dieet eventueel in combinatie met stikstof scavengers en arginine. Voor de behandeling van een acute ontregeling met hyperammoniemie krijgen mensen een noodprotocol. Natriumvalproaat (dit geldt ook voor vele andere metabole stoornissen, met name mitochondriële stoornissen) en corticosteroïden (geven katabolisme = eiwitafbraak) kunnen het beeld verergeren.

### **8. Verdenking ziekte van Wilson**

De ziekte van Wilson wordt gekenmerkt door koperstapeling in lever, nieren, botten, ogen en het brein. Neurocognitieve symptomen ontstaan vaak als de diagnose niet op tijd herkend wordt. Op MRI-cerebrum is met name stapeling in thalamus en nucleus lentiformis te zien. In 25% van de patiënten zijn er ook afwijkingen in de basale kernen. Oogheelkundig zijn er vaak Kayser-Fleischer ringen te zien. Psychiatrisch ontwikkelt ongeveer de helft tot twee derde van de patiënten klachten, met name stemmingsstoornissen (zowel depressief als manisch), persoonlijkheidsveranderingen (met name agressie en irritatie) en in mindere mate schizofrene

stoornissen, vaak met katatonie. Genetisch is het een autosomaal recessieve aandoening met een incidentie van 6/100.000. De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ATP7B* gen. Hierdoor treedt er een vermindering op van apoceruloplasmine naar holoceruloplasmine en van het vrijlaten van koper in de gal. De ziekte kenmerkt zich door een laag serum ceruloplasmine en totale koper concentraties, met een verhoogde koper excretie in de urine (meestal >100 ug/24 uur). Ook kan een leverbiopt met een verhoogde koper waarde de diagnose bevestigen. Behandeling is via internist middels koperchelatie en een dieet laag in koper.

## 9. Homocystinurie en hyperhomocysteinemie

Stoornissen van het homocysteïne metabolisme vallen grotendeels uiteen in 2 verschillende pathofysiologische mechanismen:

- 1) Cystathionine beta synthase (CBS) deficiëntie (klassieke homocystinurie)
- 2) methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiëntie

### *Cystathionine beta synthase (CBS) deficiëntie (klassieke homocystinurie)*

CBS zet homocysteïne om in cystathionine met behulp van vitamine B6. Ophoping van homocysteïne, zoals in het geval van CBS deficiëntie, leidt tot skelet afwijkingen (pes cavus, genu valgum, scoliose, osteoporose), trombo-embolische complicaties (25% van de patiënten), oogheelkundige afwijkingen, zoals lens dislocatie (85% van de patiënten) en ernstige myopie. Verminderde intellectuele vaardigheden komen voor, maar zijn variabel. Psychiatrische klachten die bij deze patiënten gezien worden zijn stemmingsstoornissen en angststoornissen. 50% van de patiënten heeft een obsessieve compulsieve stoornis. Het betreft een autosomaal recessieve aandoening met een prevalentie 1/40.000-350.000. Behandeling bestaat uit het geven van pyridoxine (vitamine B6) en betaine. Een deel van de patiënten reageert goed op pyridoxine. Vaak wordt ook een dieet laag in methionine en verrijkt met cysteïne geadviseerd.

### *Methyltetrahydrofolate reductase deficiëntie (MTHFR)*

Vaak ontstaan er vroeg in het leven ernstige neurologische symptomen, zoals apneus, microcephalie en epilepsie. Als het debuut later in het leven is, is er vaak een combinatie van cognitieve beperking, ataxie en schizofrene stoornis (vaak polymorf met visuele hallucinaties). Eveneens een autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door een mutatie in *MTHFR* gen, waarbij de remethylatie van homocysteïne naar methionine verhindert wordt. Hierdoor ontstaat

er een hyperhomocysteinemie en hypomethioninemie. De diagnose wordt, net als bij CBS deficiëntie, gesteld op basis van aminozuren chromatografie (methionine verlaagd in MTHFR deficiëntie, verhoogd in CBS deficiëntie) en homocysteïne (hoog) bepalingen. Genetisch kunnen zowel het *MTHFR* als het *CBS* gen gesequenced worden. Behandeling bestaat uit toediening van betaine, foliumzuur en vitamine B12.

## 10. Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)

CTX is een variabel ziektebeeld. Initiële symptomen zijn neonatale cholestase, milde mentale retardatie, juveniel bilateraal cataract, chronische diarree en epilepsie. Rond de adolescenten- of volwassenleeftijd treden er progressieve neurologische klachten op, zoals een progressieve spastische paraparese, cerebellaire ataxie, polyneuropathie, epilepsie en cognitieve achteruitgang (spraak en begrip), uiteindelijk leidend tot ernstige handicaps of de dood. Op een MRI-cerebrum wordt een typisch patroon van hoog signaal in de nucleus dentatus van het cerebellum op de T2 gewogen beelden gezien. Psychiatrisch zijn er in de literatuur weinig goed gedocumenteerde studies te vinden. Het beeld bestaat uit acute psychotische episodes, vaak specifiek, optredend op de kinder- en adolescentenleeftijd (dus vaak voorlopend op de progressieve neurologische symptomen). Hyperactiviteit (ADHD) en autisme worden frequent gerapporteerd. Daarnaast zijn er op de pezen, met name op de Achilles' pees, xanthomata. Het betreft een autosomaal recessieve aandoening met een mutatie in *CYP27A1*, wat betrokken is bij het galzuurmetabolisme. Hierdoor ontstaat er een progressieve stapeling van cholesterol en slecht oplosbare bijproducten, zoals cholestanol in vele weefsels, zoals pezen, ooglenzen en het brein. Prevalentie is 2/100.000. De diagnose kan worden gesteld op basis van een verhoogd cholestanol en 7- $\alpha$  hydroxy galalcohol in het bloed en verhoogde excretie van 7- $\alpha$  hydroxy galalcohol in de urine en het aantonen van een pathologische mutatie in *CYP27A1*. Behandeling is mogelijk met chenodeoxycholzuur, één van de primaire galzuren die bij CTX niet wordt aangemaakt en waarbij door suppletie stapeling van cholestanol en cholesterol wordt voorkomen door een negatief feedback mechanisme, eventueel in combinatie met simvastatine.

## 11. Ziekte van Fabry

De ziekte van Fabry kan de volgende neurologische symptomen geven: herseninfarct op relatief jong volwassen leeftijd, parasthesieën in handen en voeten en hypohidrose (hoewel in sommige gevallen juist hyperhidrose is gerapporteerd). Alcohol kan de klachten doen verergeren. Vaak hebben patiënten ook gastro-intestinale klachten. Psychiatrisch worden depressie en angststoornissen beschreven. Daarnaast ontwikkelen patiënten (vaak pas op middelbare leeftijd) angiokeratomen op de romp, cataract, cardiomyopathie, chronische nefropathie en doofheid.

Op MRI-cerebrum worden witte stof afwijkingen gevonden. Het betreft een zeldzame X-gebonden lysosomale stapelingsziekte, veroorzaakt door een  $\alpha$ -galactosidase A deficientie, leidend tot ophoping van globotriaosylceramide en het gerelateerde glycosphingolipide, voornamelijk in de wanden van de bloedvaten. Vrouwen zijn over het algemeen minder ernstig aangedaan dan mannen. In het bloed kan een verminderde  $\alpha$ -galactosidase A activiteit gevonden worden. Ook kan er DNA diagnostiek worden gedaan. De behandeling is met name ondersteunend, zoals pijnbestrijding, behandeling van proteïnurie en de behandeling van vasculaire risicofactoren. Ook bestaat er enzym vervangende therapie voor de ziekte van Fabry.

## **12. Genetische oorzaken van een acuut psychiatrisch toestandbeeld**

Er is een groot aantal genetische oorzaken, waaronder verschillende metabole ziekten, die aanleiding kunnen geven tot een neuropsychiatrisch toestandbeeld. Een globaal overzicht wordt gegeven in de tabellen 1 en 2 in de appendix van deze richtlijn. Indien er gekozen wordt voor genetische screening in het kader van counseling, verdient een consult met de klinisch geneticus de voorkeur, naast een consult bij de kinderarts of internist metabole ziekten bij een verdenking op een mogelijke metabole ziekte.

## Referenties

- Bonnot et al, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014
- Bonnot et al, Frontiers in Neuroscience, 2015
- Giannitelli et al, Schizophrenia Research, 2018
- Hanly, Nature Review Rheumatology, 2014
- Aringer et al, Arthritis Rheumatol, 2019
- Azevedo et al, Molecular genetics and metabolism, 2020
- Nowak et al, J Inherit Metab Dis, 2020
- van Rappard et al, Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2018
- Lynch et al, JNNP, 2018
- Demily et al, Annals of general psychiatry, 2014
- Stelten et al, J Inherit Metab Dis, 2018
- Diagnostic imaging of the brain, Osborn, Salzman, Jhaveri, 3<sup>rd</sup> edition, ISBN 978-0-323-37754-6
- Pediatric neuroimaging, Barkovich, Raybaud, 5<sup>th</sup> edition, ISBN 978-1-60547-714-5
- Peterson et al, Obstet Gynecol, 2003
- Wakutani et al, Rinsho Shinkeigaku, 2001.
- Enns et al, Obstet Gynecol, 2005.
- Santosh et al, Biol Psychiatry, 1994
- Sedel et al, Inherit Metab Dis, 2007
- Denning et al, Arch Gen Psychiatry, 1989.
- Walshe et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992
- Chroni et al, J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2001
- Burgovne et al, Psychother Psychosom, 1995
- Tishler et al, Am J Psychiatry, 1985
- Fava et al, Psychosomatics, 1996.
- Morgan et al, Lancet, 1993.
- Terao et al, Acta Psychiatr Scand, 2000.
- Steegmans et al, Psychosom Med, 2000
- Rafter et al, Psychiatry Res, 2001.
- Rabe-Jablonska et al, Med Sci Monit, 2000
- Boston et al, Br J Psychiatry, 1996
- Golier et al, J Am J Psychiatry, 1995
- Bonnot et al, OJRD, 2014.

## Appendix

Onderstaande tabellen geven overzicht van genetische oorzaken van acute psychiatrische symptomen (tabel 1 en 2), van auto-immuun/infectieuze oorzaken (tabel 3) en een overzicht van de belangrijkste klinische kenmerken (tabel 4; allen ontleend aan Gianitelli et al, Schizophrenia Research, 2018).

**Table 1**  
Inborn errors of metabolism (IEM) associated with psychosis in children.

IEM (OMIM)	Gene ( <i>mode of inheritance</i> )	Major features (other than psychosis)	Treatment
$\alpha$ - and $\beta$ -mannosidosis (248500, 248510), oligosaccharidosis	MAN2B1 (AR) MANBA (AR)	Immune deficiency, skeletal dysplasia, hepatosplenomegaly, cognitive difficulties, ataxia	Hematopoietic stem cell transplantation
Acute porphyrias (176000, 176200, 121300, 612740), disorders of heme biosynthesis	HMBS, PPOX, CPOX (AD) PBGs (AR)	Acute attacks with neurovisceral symptoms (abdominal pain, neuropathy); anemia; hypertension, tachycardia, fine tremors; nausea, vomiting, constipation or diarrhea	Mild attacks: high carbohydrate diet, haem arginate; severe attacks: emergency admission
CerebroTendinous Xanthomatosis (213700), disorders of bile acid synthesis	CYP27A1 (AR)	Chronic diarrhea, ataxia, spastic paraparesis, peripheral neuropathy, parkinsonism, bilateral cataracts, achilles (or other) tendon xanthomas	Chenodeoxycholic acid replacement therapy
Hyperhomocysteinemia (277400, 277410, 236270, 277380, 250940), disorders of cobalamin and folate transport and metabolism	MMACHC, MMADHC, MTRR, LMBRD1, MTR (AR)	Seizures, ataxia, pyramidal signs, strokes, peripheral neuropathy, cerebral atrophy, megaloblastic anemia, thromboembolic events (lens dislocation and Marfan-like appearance in Cystathionine $\beta$ -synthase deficiency)	Hydroxycobalamin (or cyanocobalamin, or methylcobalamin), oral betaine
Krabbe (245200), disorders of sphingolipid metabolism	GALC (AR)	Change in gait (cerebellar ataxia), paraplegia, hemiparesis, dysarthria, optic neuropathy, peripheral neuropathy, pes cavus	Hematopoietic stem cell transplantation
Metachromatic leukodystrophy – late onset (250100), disorders of sphingolipid metabolism	ARSA (AR)	Seizures, abnormal movements, cognitive impairment or dementia	Hematopoietic stem cell transplantation
Propionic acidemia – late onset (606054), branched-chain organic aciduria	PCCA, PCCB (AR)	Chronic vomiting, protein intolerance, hypotonia, abnormal movements, cardiomyopathy, cognitive regression	Dietary protein restriction; L-carnitine and biotin supplementation
Ornithine transcarbamylase deficiency – late onset (311250), urea cycle	OTC ( <i>recessive X-linked</i> )	Vomiting, dyspnea, lethargy, ataxia, change in speech, seizures, poor coordination, stroke-like episodes, irritability, learning difficulties, ADHD-like signs	Dietary protein restriction; ammonul
Maple syrup urine disease (248600), branched-chain organic aciduria (acute intermittent late onset form)	BCKDHA, BCKDHB (AR)	Lethargy, ataxia, focal neurological signs as hemiplegia, hemianopsia, signs of cerebral edema	Dietary restriction of branched amino-acids; judicious supplementation with isoleucine and valine
Mucopolysaccharidoses type IIIa-d (252900, 252920, 252930, 252940), lysosomal	SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS (AR)	Developmental delay (especially affecting speech), hyperactivity, severe sleep disturbances, slow cognitive deterioration after 10 years old, seizures, retinitis pigmentosa	Hematopoietic stem cell transplantation
Neuroferritinopathy (606159), brain iron accumulation	FTL (AD)	Chorea or dystonia (often asymmetry), action-specific dystonia with dysarthrophonia; cognitive impairment	Symptomatic
Niemann-Pick type C (257220), disorders of sphingolipid metabolism	NPC1, NPC2 (AR)	Abnormal movements, ataxia, seizures, vertical supranuclear ophthalmoplegia, hepatosplenomegaly	Miglustat
Wilson (277900), disorder in the transport of copper	ATP7B (AR)	Abnormal movements, dysarthria, tremor, rigidity, drooling and swallowing problems, jaundice, hepatitis, cirrhosis, Kayser-Fleischer rings	Chelating agents
X-Adrenoleukodystrophy (300100)	ABCD1 ( <i>recessive X-linked</i> )	Adrenal insufficiency, weakness of legs, sphincter impairment, impotence, hyperactive signs, academic failure, impaired auditory and visual discriminatory	Hematopoietic stem cell transplantation Dietary restriction of saturated VLCFA

Abbreviations: ABCD1, ATP-binding cassette, sub-family D, member 1; AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; ARSA, arylsulfatase A; ATP7B, ATPase copper transporting beta; BCKDHA, branched chain keto acid dehydrogenase E1, alpha polypeptide; BCKDHB, branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide; C2, Niemann-Pick disease, type C2; CLN, ceroid-lipofuscinosis; CPOX, coproporphyrinogen oxidase; CYP27A1, cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1; DBT, dihydrolipoamide branched-chain transacylase; FTL, ferritin, light peptide; GALC, galactosylceramidase; GNS, glucosamine (N-acetyl)-6-sulfatase; HGSNAT, heparan-alpha-glucosaminide N acetyltransferase; HMBS, hydroxymethylbilane synthase; LMBRD1, LMBR1 domain-containing protein 1; MAN2B1, mannosidase, alpha, class 2B, member 1; MANBA, mannosidase, beta A, lysosomal; MMACHC, methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) CblC type, with homocystinuria; MMADHC, methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) CblD type, with homocystinuria; MTR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine S-methyltransferase; MTRR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase; NAGLU, N-acetyl-alpha-glucosaminidase; NPC1, Niemann-Pick disease, type C1; OTC, ornithine carbamoyltransferase; PBGS, porphobilinogen synthase; PCCA, propionyl CoA carboxylase, alpha polypeptide; PCCB, propionyl CoA carboxylase beta subunit; PPOX, protoporphyrinogen oxidase; SGSH, N-sulfoglucosamine sulfohydrolase; VLCFA, very long-chain fatty acids.

**Table 2**

Genetic syndromes implicated in childhood psychotic disorders.

Syndrome (OMIM), mode of inheritance, frequency	Major features (other than psychosis)
Juvenile Huntington Disease (143100) Elongated CAG repeat (>36) in huntingtin gene (4p16.3). 1–9 CE/1,000,000 (pop), 6% of HD cases	Initial: academic difficulties, subtle changes in handwriting, clumsiness, choreic movements, aggression/disinhibition, apathy, suicide. Subsequent: speech difficulties, seizures, rigidity, tremor, myoclonus, cognitive decline, severe generalized motor disturbance, physical dependence.
Klinefelter 47, XXY aneuploidy Not inherited. 6–9/10000 (pop)	Childhood: long legs. After puberty: small firm testes; symptoms of androgen deficiency; average height; painless bilateral gynaecomastia (50%); insulin resistance or diabetes; deep vein thrombosis; seizures; tremor; hypotonia. Psychiatric: psychomotor delay (language > motor), academic difficulties, ADHD.
Prader Willi (176270) Heterogenous mutations in critical region 15q11-q13. Not inherited. 1–9/10,000	Neonatal/infancy: hypothalamic-pituitary abnormalities; hypotonia; failure to thrive; epilepsy. Childhood: morbid obesity; eye problems; scoliosis; hypogonadism; small hands/feet; developmental delay. Psychiatric: ASD; hyperphagia; hoarding; mild-moderate ID; learning and behavioral problems.
Turner Complete/partial absence of an X chromosome, Not inherited. 1–5/10,000 (pop)	Medical: short stature; scoliosis; osteoporosis; premature ovarian failure; hypothyroidism; skeletal malformations; heart defects (coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve); horseshoe malformation of kidney; lymphoedema. Dysmorphia: webbed neck; low posterior hairline; lymphedema of hands and feet. Psychiatric: developmental delays; nonverbal learning disabilities; behavioral problems; psychosis.
1q21.1 deletion (612474) 0.17 <sup>a</sup> 1q21.1 duplication (612475) 0.13 <sup>a</sup> NRXN1 deletion (614332). Deletion of exons of neurexin-1 gene. 0.18 <sup>a</sup>	Variable. Psychomotor delay; ID; ASD; microcephaly (del); macrocephaly (dup); seizures; ADHD.
3q29 deletion (609425) 0.082 <sup>a</sup> Williams-Beuren region (7q11.23) duplication (609757) 0.066 <sup>a</sup>	Variable. ID, seizures, gait ataxia, ASD, learning disorder, schizophrenia Variable. Hypotonia; seizures; developmental delay; ID; speech and language delay; visuospatial difficulties; ASD; ADHD.
Prader-Willi/Angelman (PWS/AS) duplication (608636) (15q11-q13). 0.083 <sup>a</sup> 15q11.2 deletion (615656) Deletion in PWS/AS region. 0.59 <sup>a</sup> 15q13.3 deletion (612001) 0.14 <sup>a</sup> 16p11.2 duplication (614671). 0.35 <sup>a</sup> 16p13.11 duplication (613458). 0.31 <sup>a</sup> 22q11.2 deletion syndrome 0.29 <sup>a</sup>	Variable. Hypotonia; seizures; global developmental delay; ID; ASD; anomalies at brain MRI; behavioral problems; ADHD; frank psychosis Variable. Hypotonia, ataxia; seizures; speech or motor delay; ID; ADHD; coordination disorder; learning disorders; ASD; behavioral problems. Variable. Developmental delay; ASD; ID; variable dysmorphia; seizures; ADHD; learning disability; coordination disorders. Variable. Developmental delay; ID; ASD; ADHD; behavioral and learning problems. Variable. Developmental delay, ID, ASD. Variable. Medical: Conotruncal anomalies; palatal anomalies; feeding/swallowing difficulties; hypoparathyroidism ( $\pm$ hypocalcemia); mild facial dysmorphia. Psychiatric: Developmental delay (motor and language); learning problems (verbal; mathematic skills); ASD; rarely ID; ADHD; anxiety; schizophrenia in 20–30%.

Listed are major genetic syndromes in alphabetical order and genomic copy number variants (CNVs) in chromosomal order, associated with increased risk of psychotic disorders. ASD, autism spectrum disorder; ID, intellectual disability; ADHD, attention deficit with hyperactivity disorder.

Population frequencies are shown for syndromes.

<sup>a</sup> For CNVs, frequency shown is that reported in cases by Rees et al. (2014) in a meta-analysis of genetic samples of 12,029–21,269 individuals with schizophrenia vs. controls ( $N = 24,851–81,821$ ).



**Table 3**  
Autoimmune and infectious encephalitides associated with childhood psychosis.

Disease	Major presenting signs	Diagnostic tests	Treatment(s)
Anti-NMDA receptor encephalitis	Prodrome: fever, headache, nausea, vomiting, diarrhea, upper respiratory signs. Onset: anxiety, agitation, frank psychosis. Progression: seizures, abnormal movements, aphasia/other language disorders, catatonia, behavioral changes, sleep problems, cognitive dysfunction, confusion. Other: autonomic instability.	LP: elevated lymphocytes; oligoclonal bands; Ab to NR1 subunit of NMDA receptor.	First-line: corticosteroids + i.v. ImmunoGlobulin (IVIG), plasma exchange (less safe in children). Second-line: immunosuppressive agents (rituximab, cyclophosphamide)
Neuro-psychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE)	Malar rash, discoid rash, photosensitivity, oral ulcers, arthritis, serositis (pleuritis), hematologic manifestations (leukopenia, lymphopenia, hemolytic anemia, thrombocytopenia), renal involvement with proteinuria, seizures, frank psychosis.	ANA; ANA subtypes ( <i>anti-Sm</i> ; <i>anti-SSA</i> ; <i>anti-SSB</i> ; <i>anti-RNP</i> ); <i>anti-dsDNA</i> Ab; antiphospholipid Ab; low complement (C3, C4, CH50); anticardiolipin Ab.	Hydroxychloroquine, corticosteroids, immunosuppressive agents (azathioprine, mycophenolate, methotrexate, cyclophosphamide, rituximab).
Encephalopathy associated with autoimmune thyroid diseases (EAATD)	Seizures, stroke-like episodes, optic neuritis, atypical headaches, ataxia, lack of coordination, dysarthria, tremors, restlessness, weight gain, mixedema, changes in hair and skin. Behavioral changes, academic difficulties, cognitive impairment, psychosis, hypersexuality. 22% of cases present in childhood.	EEG (encephalopathy); LP (elevated protein and lymphocytes); serum Ab ( <i>anti-TPO</i> , <i>anti-TSH</i> receptor, <i>anti-TG</i> , <i>anti-alpha-enolase</i> , antinuclear, anti gliadin, antineuronal).	Methylprednisolone, l-thyroxine. Thyroidectomy in some cases.
Lyme disease	Stage 1: fever, headache, muscle/joint pain, stiff neck. Stage 2: meningitis, encephalitis, cranial neuritis, radiculo-neuropathies, muscle paralysis/weakness, palpitations, chest pain, cognitive impairment, sleep problems, depression, psychosis. Stage 3: abnormal movements, dementia, speech problems.	Serum IgM ( <i>anti-Borrelia burgdorferi</i> ). ECG, brain MRI, LP.	Antibiotic therapy (i.v., if neurological involvement).
Toxoplasmosis	Early congenital: intracranial calcifications, mental retardation, seizures, retinal damage. Later: lower IQ, psychosis, catatonia, confusion, seizures.	Ab (IgM and IgG); cranial CT scan (calcifications); brain MRI; LP.	Antibiotic therapy.
Viral encephalitis <sup>a</sup>	Fever, seizures, behavioral and cognitive changes, hallucinations, dysesthesia, paresthesia, disorientation, confusion, speech or hearing dysfunctions, double vision, muscle weakness, partial paralysis (arms, legs, sudden dementia, seizures, memory loss.)	Neurological examination; brain CT scan and MRI; serologic analysis of blood or CSF, followed by PCR	Antiviral therapy appropriate for the specific virus; corticosteroids and antiepileptic treatment in some cases.

Abbreviations: Ab, antibodies; ANA, antinuclear antibodies; C3, complement component 3; C4, complement component 4; CH50, total complement activity 50. Electroencephalography; CSF, cerebral spinal fluid; dsDNA, double-stranded DNA antibodies; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; Ig, immunoglobulin; IQ, intelligent quotient; LP, lumbar puncture; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NR1, nuclear receptor 1; PCR, polymerase chain reaction; SLE, systemic lupus erythematosus; TG, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; TSH, thyroid-stimulating hormone.

<sup>a</sup> Includes herpes simplex virus (HSV 1,2), flavivirus; varicella-zoster virus (VZV); cytomegalovirus (CMV); Epstein-Barr virus (EBV); human immunodeficiency virus (HIV); influenza H1N1 (hemagglutinin type 1; neuraminidase type 1); rabies; enteroviruses.

**Table 4**  
Psychiatric and physical features of selected medical causes of psychosis in childhood.

Disease	Acute psych onset	Isolated psych onset	Intellectual disability	Regression	Catatonia	Confusion	Hypotonia	Seizure	Gastro-intestinal	Hepatomegaly	EPS	Ataxia	Neuropathy	Stroke	Eye	Skin	Kidney	Heart	
22q11 DS			±				+											±	+
Acute porphyrias	+				+	+			+	+			+						
AntiNMDA receptor encephalitis		+		+	+	+													
CTX		+	+	±	+	+						+	+						+
EAATD				+		+		+	+			±	+						+
Hallervorden-Spatz		+		+															
Huntington's disease		+		+				+											
Hyperhomocysteinemia		+	+	+	+	+			+					+	+				+
JCNL	+		+	+	+			+											
Krabbe disease		+	+	+				+		+		+							
Leigh syndrome		+		+			+	±	+			+	+						
Lyme disease	+			+		+		±	+			±	+						+
α-Mannosidosis	+		+	+			+	+				+	+						
β-Mannosidosis	+		+	+			+	+				+	+						+
Maple syrup urine			+	+			+	+				+	+						
Metachromatic leukodystrophy – late onset		+		+				+		+		+	+						+
MPS III (a-d)	±	+	+	+	+					+									
Neoferritinopathy	+	+	+	+	+							+							
Niacin deficiency				+	+				+										+
Niemann-Pick type C		+		+	+			+		+			+						+
NPSLE	±	±		+		+													±
OTC deficiency		+	+	+	+		+	+		+									±
Propionic acidemia – late onset			+	+		+	+	+		+		+							+
Tay-Sachs	+		+	+				+	+			+	+						±
Vitamin B <sub>12</sub> deficiency				+	+			+	+			+	+						±
Wilson disease	+	+	±	+	+					+		+	+						±
X-ALD			+	+									+						±

Abbreviations: ALD, adrenoleukodystrophy; CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; DS, deletion syndrome; EAATD, encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease; EPS, extrapyramidal syndrome; JCNL, juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis; MPS, mucopolysaccharidosis; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NPSLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; OTC, ornithinetranscarbamylase; Psych, psychiatric (isolated – psychiatric symptoms can predominate at onset).