

Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas

Psychiatric Features of Metabolic Disorders

ALEXANDRA PRUFER
DE Q. C. ARAÚJO¹

Resumo

Manifestações psiquiátricas podem ocorrer no contexto de doenças metabólicas. Elaborou-se uma revisão com ênfase nos aspectos de diagnóstico dos principais erros inatos do metabolismo que cursam com manifestações psiquiátricas. Realizou-se um levantamento bibliográfico dos últimos cinco anos, junto ao Medline, com as palavras-chave “*mental disorders*” e “*metabolism, inborn errors*”, e no Lilacs, com os termos “transtornos mentais” e “erros inatos do metabolismo”. Não foram encontradas publicações na literatura latina. Foram revistos os artigos de relatos de caso e revisão encontrados sobre o tema na literatura internacional.

Um erro inato do metabolismo deve ser suspeitado diante de um indivíduo com transtorno psiquiátrico que não esteja respondendo à medicação conforme o esperado, ou que apresente outras manifestações de doença metabólica.

Palavras-chave: Transtornos mentais, erros inatos do metabolismo, criança, adolescente.

Abstract

Psychiatric features may occur in individuals with metabolic disorders. A review is made on the diagnostic characteristics of the main metabolic inborn errors that show psychiatric symptoms. A five year literature search with the terms “*mental disorders*” and “*metabolism, inborn errors*” on Medline and Lilacs, retrieved no Latin publication. Case reports and reviews on the subject in the international literature were reviewed.

A inborn error of metabolism should be suspected in a person with a psychiatric disorder unresponsive to the proper therapy, or in those that present with other features of the metabolic diseases.

Keywords: Mental disorders, metabolism, inborn errors, child, adolescent.

Recebido: 18/10/2004 - Aceito: 20/10/2004

¹ Professora-adjunta de Neuropediatria do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Av Américas 700 - bloco 3 - sala 202, CEP 22640-100, Rio de Janeiro/RJ, tel/fax: 21-24939912, e-mail: alexprufer@ufrj.br

Introdução

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças geneticamente determinadas, que correspondem a cerca de 10% de todas as doenças genéticas. Individualmente raros, os cerca de 500 distúrbios conhecidos têm uma incidência em conjunto estimada em 1/1.000 nascidos vivos. Desta forma, cumulativamente, causam importante agravo à saúde. (Touati *et al.*, 2003; Trifiletti & Packard, 1999).

A maioria dos EIM é herdada de forma autossômica recessiva. O aconselhamento genético é fundamental diante de um caso índice, dado que a chance de o casal gerar outra criança com exatamente a mesma doença é de 25%.

Os EIM ocorrem devido a um defeito enzimático específico que determina um bloqueio de uma via metabólica. Este bloqueio, por sua vez, ocasiona o acúmulo do substrato inicial, ou a deficiência do produto da reação, ou o desvio da rota metabólica com formação de outro produto final. Podem ser classificados de acordo com o resultado metabólico final causado pelo defeito genético em doenças de pequenas moléculas ou de grandes moléculas. Esta classificação é útil dada a sua relação com a apresentação clínica, facilitando suspeitas diagnósticas específicas (Tabela 1).

Para algumas destas doenças existem terapias efetivas e em outras o tratamento altera a progressão da doença. No entanto, o diagnóstico precoce é fundamental, pois deste dependem os benefícios da terapia. Desta forma, a familiarização dos diferentes especialistas com os sintomas que os EIM possam determinar em pacientes de sua área de atuação é necessária. Testes de triagem neonatal permitem a detecção de algumas destas doenças e permitem a instituição do tratamento, mesmo antes do desenvolvimento dos sintomas, evitando a instalação das conseqüências da doença (Weber *et al.*, 2004; Bachman 2003; Hill *et al.*, 2003).

Os sintomas e sinais podem abranger diferentes sistemas e podem se iniciar em diferentes faixas etárias, apesar de o distúrbio ter origem genética. São dados inespecíficos da história que apontam para a

possibilidade de um EIM a história de consanguinidade dos pais, casos de familiares falecidos precocemente sem causa definida, dificuldade de crescimento e ganho de peso em crianças, episódios recorrentes de hipoglicemia ou acidose ou coma (Tabela 2). Específicos à área da neurologia e da psiquiatria, encontramos desvios no desenvolvimento psicomotor, regressão psicomotora e convulsões. Sintomas psiquiátricos costumam estar presentes em quase todos os EIM que acometem o sistema nervoso. Tanto podem ocorrer em conjunto com manifestações de outros sistemas ou isoladamente por algum tempo (Touati *et al.*, 2003; Trifiletti & Packard, 1999; Hill *et al.*, 2003).

Quadros psiquiátricos

Entre indivíduos com retardo mental, ou com manifestações intermitentes de psicose ou depressão, demência ou mudança da personalidade, encontram-se os possíveis casos de EIM. A Tabela 3 mostra as diferentes doenças metabólicas associadas a cada um destes quadros e o exame que permite o diagnóstico definitivo. Descrevemos a seguir as doenças específicas de forma sucinta.

Os sintomas psiquiátricos podem ser mais proeminentes que os sutis acometimentos cognitivos e motores iniciais. A busca por sintomas e sinais adicionais não deve ser negligenciada. Também a inadequada resposta à terapia auxilia indicando a possibilidade de um diagnóstico alternativo e específico.

As aminoacidúrias estão entre as principais causas metabólicas de quadros de retardo mental ou transtorno invasivo do desenvolvimento (Zanolli *et al.*, 2003; Kahler & Fahey, 2003; Zafanello *et al.*, 2003). A fenilcetonúria foi um dos primeiros distúrbios metabólicos a ser sistematicamente pesquisado em neonatos. Graças a esta iniciativa um percentual elevado de portadores dessa doença pôde se beneficiar da dieta precocemente instituída, evitando a disfunção cognitiva (Baieli *et al.*, 2003). No entanto, pacientes que transgridem a dieta podem apresentar sintomas psiquiátricos, particularmente agorafobia (Touati *et*

Tabela 1. Tipos de erros inatos do metabolismo.

Classificação	Substâncias envolvidas	Apresentação
Pequenas moléculas	Aminoácidos Ácidos orgânicos Ácidos graxos Fosforilação oxidativa Neurotransmissores	Catastrófica neonatal Episódica (estados catabólicos de estresse)
Grandes moléculas	Mucopolissacarídeos Glicogênio Esfingolipídeos	Insidiosa Degenerativa progressiva

Tabela 2. Sintomas e sinais de alerta para um diagnóstico de EIM.

História gestacional	Distúrbios hepáticos Ascite fetal Abortos espontâneos
Período neonatal	Icterícia Hipoglicemia Acidose Convulsões
História pessoal	Preferências ou aversões alimentares Odores Alterações tegumentares (dermatite seborréica) Descompensação com doenças intercorrentes Dificuldade de ganho ponderal Vômitos recorrentes
Exame físico	Fácies ⇒ Grosseiro Cabelo ⇒ Quebradiços, torcidos, alopecia Pele ⇒ Eritemas, distrofia ungueal, ictiose Olhos ⇒ Movimentos oculares anormais, catarata, retinopatia Abdome ⇒ Hepatoesplenomegalia

Tabela 3. Doenças metabólicas de acordo com a manifestação predominante.

Manifestação psiquiátrica predominante	Doenças metabólicas	Diagnóstico laboratorial
Retardo mental ou autismo	Fenilcetonúria Homocistinúria Doença do xarope de bordo Deficiência de biotinidase Mucopolisacaridose	Cromatografia de aa (elevação de fenilalanina) Cromatografia de aa (elevação de homocistina e metionina) Cromatografia de aminoácidos (elevação de valina, leucina e isoleucina) Cromatografia gasosa de ácidos orgânicos (elevação de ácido láctico, hidroxipropiônico, hidroxivalérico, metilcrotonilglicina e metilcitrato) Pesquisa de glicosaminoglicanos na urina (acúmulo de heparan sulfato)
Psicose ou depressão	Doença de Hartnup Porfiria aguda intermitente Distúrbio do ciclo da uréia Doença de Wilson Acidúrias orgânicas Mitocondriopatias	Cromatografia de aa (aumento de indoxil sulfato) Porfobilinogênio em urina de 24 horas e fezes (aumentado) Dosagem de amônia (alta) Cromatografia de aa (elevação de ácido argininosuccínico, alanina, glutamina, citrulina ou de arginina) Dosagem de cobre urinário (alto) e ceruloplasmina sérica (baixa) Dosagem de ácidos orgânicos em cromatografia gasosa ou espectrofotometria de massa Dosagem de ácido láctico, biópsia muscular
Demência ou mudança de personalidade	Adrenoleucodistrofia Leucodistrofia metacromática Doença de Gaucher Doença de Niemann-Pick Lipofuscinose neuronal ceróide	Ácidos graxos de cadeia muito longa Dosagem de arilsulfatase A Dosagem de betaglicosidase (deficiente) Dosagem de esfingomielinase (deficiente) Biópsia de pele ou conjuntiva (inclusões a microscopia eletrônica)

al., 2003). Mesmo durante a gravidez, uma mulher sabidamente com fenilcetonúria deverá manter o tratamento bem controlado. Do contrário, a chance

de seu filho vir a sofrer de deficiência cognitiva ou distúrbios de comportamento é bastante alta (Ng *et al.*, 2003; Estrov *et al.*, 2000).

A homocistinúria, outra aminoacidúria, tradicionalmente manifesta-se por retardo mental, *ectopia lentis*, complicações tromboembólicas e anormalidades esqueléticas. Eventualmente, a apresentação será na forma de psicose aguda, com alucinações visuais e auditivas, ou com depressão, personalidade mal adaptada, comportamento obsessivo-compulsivo (Ryan *et al.*, 2003).

Transtorno do humor, irritabilidade, inapetência, insônia, fadigabilidade e pensamento pessimista sugerem o diagnóstico de distímia, porém podem ser manifestações de um distúrbio do ciclo da uréia (Petterson, 2003). Essa doença pode também se manifestar de forma intermitente com episódios psicóticos associados a náuseas e vômitos ou mesmo coma (Wakutani, 2001; Rimboux *et al.*, 2004). Cabelos grossos e quebradiços, com fios prateados, podem ser encontrados nesses indivíduos.

Manifestações psiquiátricas ocorrem na maioria dos pacientes com porfiria aguda intermitente. Dificuldades progressivas de memória e concentração, com episódios de confusão, paranóia e alucinações auditivas, bem como mudanças de personalidade, labilidade emocional, ideação suicida, distúrbios de comportamento e desinibição, podem ser encontrados. Junto ao quadro psiquiátrico, são característicos os sintomas de instabilidade autonômica como a hipertensão, taquicardia, dor abdominal, os distúrbios hidreletrolíticos como desidratação, hiponatremia, hipocalemia e hipocalcemia. Podem completar o quadro achados dermatológicos como fotossensibilidade, fragilidade cutânea, hipertricosose e hiperpigmentação e neurológicos de neuropatia periférica. (González-Arriaza & Bostwick, 2003; Estrov *et al.*, 2000). É importante ressaltar que os psicotrópicos induzem ou exacerbam os episódios agudos desta doença (Touati *et al.*, 2003). A porfiria é uma doença autossômica dominante de baixa penetrância. Isto significa que os descendentes de um paciente com essa doença têm uma chance de 50% de também apresentar este distúrbio metabólico, porém nem todos terão sintomas.

Quadros psicóticos são encontrados nas formas de início tardio das acidúrias orgânicas. Parcialmente responsivas à medicação psiquiátrica sintomática, podem se manifestar por alucinações, ansiedade, comportamento agressivo e distúrbio do sono. (Gibson *et al.*, 2003; Roze *et al.*, 2003).

Pelo menos 20% dos pacientes com doença de Wilson apresentarão manifestações psiquiátricas (Touati *et al.*, 2003; Trifiletti & Packard, 1999; Estrov *et al.*, 2000; Stiller *et al.*, 2003). Alteração de personalidade, episódios de depressão, disfunção cognitiva e psicose estão entre as mais freqüentes. Em alguns destes doentes, os sintomas psiquiátricos permanecerão isolados por alguns anos. Em geral, são adolescentes ou adultos jovens que apresentam quadros psiquiátricos com manifestações atípicas. Fadiga crônica com hipersonia e outros sintomas de depressão, bem como ideação suicida e delírios persecutórios associados a disartria, devem levantar

suspeita desse diagnóstico. Nem sempre o patognomônico anel de Kayser-Fleisher estará presente.

Por fim, as doenças da mitocôndria, em particular a chamada MELAS encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios de acidente vascular, ocasionalmente se farão apresentar com episódios de alucinações. (Koller *et al.*, 2003; Kiejna *et al.*, 2002).

Queda de desempenho escolar, demência ou mudança de personalidade costumam ser os sintomas iniciais de doenças de depósito, das grandes moléculas, de início tardio (Turpin & Bauman, 2003; Estrov *et al.*, 2000). São as formas juvenis tardias ou adultas das leucodistrofias (Larner, 2003), da doença de Gaucher (Guimarães *et al.*, 2003) e da de Niemann-Pick (Battisti *et al.*, 2003; Josephs *et al.*, 2003). Ao quadro psiquiátrico podem se associar manifestações neurológicas, como sintomas e sinais extrapiramidais, cerebelares e distúrbios do movimento ocular. Quando as manifestações psiquiátricas predominam, o diagnóstico dessas doenças costuma ser mais tardio.

Tratamento

O tratamento das aminoacidúrias é baseado na restrição dietética dos respectivos aminoácidos. Quadros agudos, no entanto, necessitam de medidas mais enérgicas de correção dos distúrbios bioquímicos, por vezes com diálise. Na homocistinúria, além da redução do aporte de metionina na dieta, recomenda-se o uso de piridoxina e ácido fólico. Na doença de Hartnup, utiliza-se o ácido nicotínico.

Nas acidúrias orgânicas também se utiliza dieta de restrição protéica. Além disso, recomenda-se evitar jejum prolongado e a suplementação de determinadas vitaminas, como a biotina, em casos de deficiência de biotinidase (Weber *et al.*, 2004). A instituição precoce desses tratamentos evita o aparecimento de seqüelas maiores (Zafanello *et al.*, 2003). Seguimento de pacientes detectados precocemente por teste de triagem neonatal e tratados adequadamente mostra que estes se mantêm assintomáticos (Hill *et al.*, 2003).

Dieta isenta de proteína também é a base do tratamento dos distúrbios do ciclo da uréia, porém não previne todos os sintomas da doença (Bachman, 2003). Por isso podem ser recomendados benzoato de sódio, fenilacetato de sódio e lactulose (Petterson, 2003).

Na porfiria o tratamento é apenas de suporte, com manutenção do aporte hidreletrolítico e energético (González-Arriaza & Bostwick, 2003). O tratamento quelante com a d-penicilamina é o preconizado na doença de Wilson.

As doenças de depósito admitem a possibilidade de tratamento com reposição da enzima, como no caso da doença de Gaucher, ou por transplante de medula óssea (Grewall *et al.*, 2004). Algumas destas doenças aguardam ainda terapias específicas, podendo concorrer para tal o transplante de células-tronco.

Referências bibliográficas

- BACHMANN, C. - Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162 Suppl 1:S29-33.
- BAIELI, S.; PAVONE, L.; MELI, C.; FIUMARA, A.; COLEMAN, M. - Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003;33(2):201-4.
- BATTISTI, C.; TARUGI, P.; DOTTI, M.T.; DE STEFANO, N.; VATTIMO, A.; CHIERICHETTI, F. - Adult onset Niemann-Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord* 2003;18(11):1405-9.
- ESTROV, Y.; SCAGLIA, F.; BODAMER, O.A. - Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(1):2-6.
- GIBSON, K.M.; GUPTA, M.; PEARL, P.L.; TUCHMAN, M.; VEZINA, L.G.; SNEAD, O.C. 3rd et al. - Significant behavioral disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). *Biol Psychiatry* 2003;54(7):763-8.
- GONZALEZ-ARRIAZA, H.L.; BOSTWICK, J.M. - Acute porphyrias: a case report and review. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):450-9.
- GREWAL, S.S.; SHAPIRO, E.G.; KRIVIT, W.; CHARNAS, L.; LOCKMAN, L.A.; DELANEY, K.A. - Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr* 2004;144(5):569-73.
- Guimarães, J.; Amaral, O.; Sa Miranda, M.C. - Adult-onset neuronopathic form of Gaucher's disease: a case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9(5):261-4.
- HILL, K.P.; LUKONIS, C.J.; KORSON, M.S.; VAN NAARDEN BRAUN, K.; YEARGIN-ALLSOPP, M.; SCHENDEL, D.; FERNHOFF, P. - Long-term developmental outcomes of children identified through a newborn screening program with a metabolic or endocrine disorder: a population-based approach. *J Pediatr* 2003;143(2):236-42.
- JOSEPHS, K.A.; VAN GERPEN, M.W.; VAN GERPEN, J.A. - Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):528-9.
- KAHLER, S.G.; FAHEY, M.C. - Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet* 2003;117C(1):31-41.
- KIEJNA, A.; DIMAURO, S.; ADAMOWSKI, T.; RYMASZEWSKA, J.; LESZEK, J.; PACHALSKA, M. *Med Sci Monit* 2002;8(7):CS66-72.
- KOLLER, H.; KORNISCHKA, J.; NEUEN-JACOB, E.; SALEH, A.; VON GIESEN, H.J.; SCHMIEDEL, J. - Persistent organic personality change as rare psychiatric manifestation of MELAS syndrome. *J Neurol* 2003;250(12):1501-2.
- LARNER, A.J. - Adult-onset dementia with prominent frontal lobe dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy with R152C mutation in ABCD1 gene. *J Neurol* 2003;250(10):1253-4.
- NG, T.W.; RAE, A.; WRIGHT, H.; GURRY, D.; WRAY, J. - Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39(5):358-63.
- PETERSON, D.E. - Acute postpartum mental status change and coma caused by previously undiagnosed ornithine transcarbamylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003;102(5 Pt 2):1212-5.
- RIMBAUX, S.; HOMMET, C.; PERRIER, D.; COTTIER, J.P.; LEGRAS, A.; LABARTHE, F. et al. - Adult onset ornithine transcarbamylase deficiency: an unusual cause of semantic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):1073-5.
- ROZE, E.; GERVAIS, D.; DEMERET, S.; OGIER DE BAULNY, H.; ZITTOUN, J.; BENOIST, J.F. et al. - Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60(10):1457-62.
- STILLER, P.; KASSUBEK, J.; SCHONFELDT-LECUONA, C.; CONNEMANN, B.J. - Wilson's disease in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56(6):649.
- RYAN, M.M.; SIDHU, R.K.; ALEXANDER, J.; MEGERIAN, J.T. - Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent. *J Child Neurol* 2002;17(11):859-60.
- TOUATI, G.; DELONLAY, P.; BARNERIAS, C.; BEYLER, C.; SAUDUBRAY, J.M. - Metabolic emergencies: late acute neurologic and psychiatric presentation. *Arch Pediatr* 2003; Suppl 1:42s-46s.
- TRIFILETTI, R.R.; PACKARD, A.M. - Metabolic disorders presenting with behavioral symptoms in the school-aged child. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;8(4):791-806.
- WEBER, P.; SCHOLL, S.; BAUMGARTNER, E.R. - Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(7):481-4.
- TURPIN, J.C.; BAUMANN, N. - Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(6-7 Pt 1):637-47.
- WAKUTANI, Y.; NAKAYASU, H.; TAKESHIMA, T.; MORI, N.; KOBAYASHI, K.; ENDO, F.; NAKASHIMA, K. - A case of late-onset carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, presenting periodic psychotic episodes coinciding with menstrual periods. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41(11):780-5.
- ZAFFANELLO, M.; ZAMBONI, G.; FONTANA, E.; ZOCCANTE, L.; TATO, L. - A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol* 2003;9(3):184-8.
- ZANNOLLI, R.; MICHELI, V.; MAZZEI, M.A.; SACCO, P.; PIOMBONI, P.; BRUNI, E. et al. - Hereditary xanthinuria type II associated with mental delay, autism, cortical renal cysts, nephrocalcinosis, osteopenia, and hair and teeth defects. *J Med Genet* 2003;40(11):e121.