



Revista Colombiana de Psiquiatría

ISSN: 0034-7450

Asociacion Colombiana de Psiquiatria.

Herrera, Paula M.; Vélez Van Meerbeke, Alberto; Bonnot, Olivier  
Trastornos psiquiátricos secundarios a enfermedades neurometabólicas  
Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 47, núm. 4, 2018, Octubre-Diciembre, pp. 244-251  
Asociacion Colombiana de Psiquiatria.

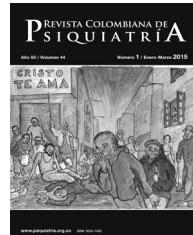
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.004>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80658379007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org  
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



## Artículo de revisión

# Trastornos psiquiátricos secundarios a enfermedades neurometabólicas



Paula M. Herrera<sup>a,b,c,\*</sup>, Alberto Vélez Van Meerbeke<sup>b</sup> y Olivier Bonnot<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de investigación en neurociencias (NeURos), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Consciousness and Cognition lab, Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

<sup>d</sup> Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Université de Nantes, Nantes, Francia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 14 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 17 de junio de 2017

### Palabras clave:

Enfermedades neurometabólicas

Psiquiatría

Autismo

TD AH

Psicosis

Neurodesarrollo

## R E S U M E N

Hay algunas enfermedades secundarias a errores innatos del metabolismo que se asocian a trastornos psiquiátricos o síntomas neurológicos menores. La existencia de algunos pacientes con signos únicamente psiquiátricos representa un desafío diagnóstico y terapéutico. El objetivo del presente artículo es describir 6 enfermedades neurometabólicas tratables que se presentan con síntomas psiquiátricos que camuflan su origen orgánico, con el propósito de que se las tome en cuenta en la consulta psiquiátrica. Se describen los trastornos del metabolismo de la homocisteína y del ciclo de la urea, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, la porfiria aguda y la xantomatosis cerebrotendinosa. El análisis de la literatura lleva a proponer una lista de síntomas psiquiátricos asociados con dichas afecciones, que abarcan desde los cambios insidiosos del afecto y el curso del pensamiento hasta síntomas atípicos, como alucinaciones visuales, efectos paradójicos de los medicamentos antipsicóticos y trastornos del comportamiento de niños y adolescentes que conllevan degradación de la autonomía. Asimismo se listan los signos neurológicos más frecuentemente relacionados, como las alteraciones del estado de conciencia, los trastornos de la conducta motora y el equilibrio, la catatonía o el déficit cognitivo progresivo. Se hace hincapié en la importancia de considerar la resistencia al tratamiento antipsicótico como una señal importante para sospechar organicidad y la mejoría significativa de la alteración psiquiátrica cuando se instaura un tratamiento eficaz y precoz.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: dr@paulaherrera.co, polatija@yahoo.com (P.M. Herrera).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.004>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Psychiatric Disorders Secondary to Neurometabolic Disorders

### A B S T R A C T

**Keywords:**

Neurometabolic disorders,  
Psychiatry, Autism, ADHD,  
Psychosis, Neurodevelopment

Some diseases secondary to inborn errors of metabolism are associated with psychiatric disorders or minor neurological symptoms. The existence of some cases with exclusively psychiatric symptoms represents a diagnostic and therapeutic challenge. The aim of this article is to describe seven treatable neurometabolic disorders that should be taken into account in the psychiatric consultation as they manifest with psychiatric symptoms that mask the organic origin of the disorder. Homocysteine metabolism and urea cycle disorders, Wilson's disease, Niemann-Pick disease Type C, acute porphyria and cerebrotendinous xanthomatosis are described. Following an analysis of the literature, a list of psychiatric symptoms associated with these disorders are proposed, ranging from insidious changes in affective state and thought to atypical symptoms such as visual hallucinations, as well as paradoxical effects of antipsychotics or behavioural disorders in children and adolescents associated with loss of autonomy. The most frequently associated neurological signs, such as alterations in the state of consciousness, motor behaviour and balance disorders, catatonia or progressive cognitive deficit are also listed. Emphasis is placed on the importance of considering resistance to antipsychotic treatment as a warning sign to suspect organicity, as well as the significant improvement in psychiatric impairment when effective and early treatment is established.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

Las enfermedades neurometabólicas (ENM) también son conocidas como errores innatos del metabolismo o errores congénitos del metabolismo. Dependiendo del tiempo de evolución y los sistemas afectados, pueden expresarse de manera aguda con síntomas inespecíficos como trastornos digestivos y respiratorios o deterioro neurológico rápido sin origen claro o a través de manifestaciones clínicas tardías con episodios recurrentes de descompensación somática. También pueden presentar alteraciones del comportamiento o síntomas psiquiátricos diversos.

Las manifestaciones psiquiátricas se consideran como una forma de presentación particular que, justamente debido a su carácter aislado, dificultan la identificación diagnóstica<sup>1</sup>.

Las ENM son de origen genético. La mayoría de ellas presentan un déficit en la transformación de un sustrato que impide la producción de una o varias enzimas. Los mecanismos y procesos metabólicos son complejos y diversos, pero comparten un denominador común: la gran variedad de trastornos orgánicos. En las distintas ENM, la ausencia de un producto esencial desde el nacimiento o la acumulación de un producto tienen un impacto nocivo en el neurodesarrollo, lo que explica la frecuencia de signos neurológicos o psiquiátricos, al igual que las anomalías en diferentes órganos o vísceras.

Estas condiciones son bien conocidas por los pediatras en sus formas más graves, que permiten un diagnóstico precoz y, si es posible, un tratamiento oportuno. Sin embargo, es posible encontrar formas de manifestaciones tardías que se acompañan de síntomas discretos o que pasan inadvertidos. El interés que implica conocer estas entidades, en particular para los psiquiatras, es que algunas de estas enfermedades pueden aparecer con signos psiquiátricos junto con signos neurológicos silentes durante muchos años.

Los recientes avances en la terapia enzimática y la demostrada eficacia de algunas terapias, como los esquemas de administración oral de vitaminas o medicamentos específicos, facilitan el tratamiento de este grupo de entidades y mejoran de manera notable la calidad de vida de los pacientes.

En el presente artículo nos limitamos a las ENM que presentan manifestaciones esquizofreniformes.

### Enfermedades neurometabólicas en América Latina

Se cuenta con pocos estudios sobre manifestaciones psiquiátricas de las ENM en población latinoamericana.

En un estudio con población pediátrica mexicana, se estudió a 72 pacientes con hiperamonemia en los que se comprobó un error innato del metabolismo en solo 11 casos. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron somnolencia, letargo, irritabilidad, retraso del desarrollo y rechazo del alimento, además de síntomas neurológicos como crisis convulsivas, estupor, hipotonía y vómitos<sup>2</sup>. En un estudio argentino, entre 1970 y 2003 se diagnosticaron enfermedades asociadas con las ENM en un grupo de pacientes psiquiátricos, y se hallaron casos de enfermedad de Wilson, enfermedad de Krabbe y homocistinuria<sup>3</sup>. Finalmente, se encontró un reporte de caso de 1 paciente adulto mexicano con porfiria aguda e historia de alucinaciones, irritabilidad y depresión<sup>4</sup>.

### Enfermedades neurometabólicas y trastornos psiquiátricos

Más allá de las alteraciones neuropsiquiátricas de la esquizofrenia, existen algunos trastornos esquizofreniformes asociados con condiciones orgánicas<sup>5</sup>. Entre dichas causas se

han descrito las ENM. En un estudio de 268 pacientes esquizofrénicos, se identificó una causa orgánica que pudo elucidar el cuadro psiquiátrico en el 6% de los casos<sup>6</sup>. Se considera que, debido a lo poco explorado del cuadro en población con trastornos mentales, la prevalencia probablemente esté subestimada<sup>7</sup>. Cada trastorno neurometabólico es individualmente raro, pero su incidencia acumulada es relativamente alta, alrededor de 1/1.500 a 1/5.000 nacidos vivos<sup>8</sup>.

A continuación se describen 6 entidades que pueden presentarse como enfermedades psiquiátricas, eclipsan la sospecha de etiología orgánica y retrasan el diagnóstico y, por ende, el tratamiento oportuno.

### **Trastornos del metabolismo de la homocisteína**

Las alteraciones del metabolismo de la homocisteína son diversas. Las más conocidas son el déficit de cistationina beta-sintetasa (CBS), el déficit de reductasa metileno-tetrahidrofolato (MTHFR) y las anomalías del transporte o el metabolismo de la cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), el ácido fólico o la piridoxina<sup>9</sup>.

La CBS normalmente metaboliza la homocisteína utilizando vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. Su deficiencia está relacionada con homocistinuria. Tiene una prevalencia de alrededor de 1/350.000 nacimientos y es de carácter autosómico recesivo. La acumulación de homocisteína genera un cuadro variable que incluye anormalidades esqueléticas y aspecto morfotípico marfanoides. Pueden aparecer trastornos tromboembólicos. La ectopia lenta y la miopía grave se reportan en el 85% de los casos. La discapacidad mental es frecuente. Los signos psiquiátricos afectan hasta al 50% de estos pacientes, relacionados en su mayoría con trastornos del ánimo, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo<sup>10</sup>. También se han descrito síntomas psicóticos y pueden estar presentes en ausencia de cualquier otro síntoma. Se han reportado casos de pacientes sin antecedentes psiquiátricos ni factores de riesgo con alucinaciones visuales, agitación y escasa respuesta a los antipsicóticos<sup>11,12</sup>.

La deficiencia de la MTHFR es una anomalía autosómica recesiva causada por una mutación en el gen MTHFR (1p36.3)<sup>13</sup>. Se ha asociado la presencia de un polimorfismo alélico de MTHFR con la aparición de esquizofrenia y trastorno bipolar de inicio temprano<sup>14</sup>. Cuadros de *novo* de trastorno bipolar y esquizofrenia pueden preceder a los síntomas somáticos. Estos casos representarían el 2,8% de los casos de este tipo de ENM<sup>15</sup>. Generalmente el diagnóstico es temprano a través de los síntomas neurológicos, como hipotonía, retraso en el desarrollo, microcefalia, epilepsia, trastornos de la marcha y de la coordinación, o síntomas graves como episodios recurrentes de apnea y coma<sup>16</sup>. Los trastornos esquizofrénicos se han descrito como posibles síntomas tardíos que se presentan con cuadros floridos que contrastan con el funcionamiento social previo<sup>17-19</sup>. Pueden aparecer alucinaciones polimórficas, a menudo visuales, interpretaciones delirantes, agresividad, ideación paranoide o catatonia<sup>20-22</sup>. Las alteraciones del comportamiento en estas ENM tienen una aparición generalmente insidiosa<sup>23</sup>, pero también se han descrito de aparición súbita tras una intervención quirúrgica<sup>24</sup>.

Mientras que el déficit de ácido fólico se ha asociado con ciertos cuadros de depresión<sup>25</sup>, el déficit de cobalamina se ha vinculado con la aparición de psicosis<sup>26,27</sup>.

El diagnóstico se realiza con una cromatografía en aminoácidos y una determinación de homocisteína. El tratamiento consiste en la administración de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> o dieta baja en metionina o rica en cisteína.

### **Trastornos del ciclo de la urea**

El metabolismo del ciclo de la urea consiste en la eliminación de nitrógeno por las organelas intracelulares. La ausencia de 1 de las 6 enzimas implicadas en este ciclo interrumpe su buen funcionamiento y causa amonemia. La prevalencia de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) es de 1/8.000 nacimientos. La gravedad de los trastornos está relacionada con la magnitud del déficit enzimático. Existen formas atenuadas que generalmente combinan náuseas, vómitos y cefaleas en pacientes expuestos a alto consumo de proteínas<sup>28</sup>. Los corticoides y el ácido valproico agravan los síntomas<sup>29</sup>. Los signos psiquiátricos son frecuentes y pueden consistir en trastornos del estado de ánimo o episodios alucinatorios auditivos o visuales<sup>30</sup>. Su curso puede ser agudo o subagudo<sup>31,32</sup>.

Se cuenta con algunos reportes de casos de pacientes psiquiátricos que presentaban síntomas agudos y muy intensos, como estados de agitación, confusión y pérdida de autonomía, coma y convulsiones<sup>33,34</sup>.

La combinación de un cuadro agudo de alucinaciones visuales y vómitos en un contexto de toma de medicamentos o de régimen hiperproteico debe apuntar a un TCU, por ejemplo, en personas que consumen suplementos hiperproteicos. Se debe tener especial cuidado si surgen manifestaciones psiquiátricas tras la toma de ácido valproico<sup>35,36</sup>. Para confirmar la sospecha diagnóstica, se puede determinar el amonio en sangre. Es importante que el diagnóstico se logre prontamente, debido al riesgo de desenlace fatal. El tratamiento consiste en restricción de la ingesta de proteínas<sup>37</sup>.

### **Porfiria aguda**

Las porfirias son un grupo de 8 enfermedades que causan acumulación de porfirina o sus precursores. Sus manifestaciones son intermitentes, neuroviscerales y cutáneas, y pueden irrumpir por separado o conjuntamente. La acumulación de ácido deltaaminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) se localiza principalmente en el hígado y la médula ósea. La prevalencia se estima en torno a 5,4/10<sup>6</sup>. Los síntomas aparecen generalmente en la edad adulta, aunque existen reportes de casos en prepúberes<sup>38</sup>. Recientemente se ha reconocido una tríada sintomática constituida por dolor abdominal, neuropatía periférica y cambios mentales<sup>39</sup>. Las formas hepáticas agudas pueden tener manifestaciones gastrointestinales concomitantes con síntomas neurológicos y psiquiátricos. En fase aguda, se han reportado recurrencias de orden psiquiátrico en un 24-70% de los pacientes<sup>40-44</sup>. Los síntomas clínicos más frecuentes son ilusiones, alucinaciones, alteraciones del pensamiento o trastornos del humor, con predominio de manifestaciones depresivas, aunque se

han reportado casos de desorientación, mutismo y ecolalia en adolescentes<sup>39</sup>. Algunos autores reportan que la presentación delirante puede darse hasta en el 40% de estos pacientes<sup>42</sup>. Por otro lado, pacientes ya diagnosticados pueden tener episodios psiquiátricos graves como intentos de suicidio durante una crisis aguda<sup>45</sup>. Algunos psicótropicos pueden exacerbar las crisis<sup>46</sup>.

Crimlisk<sup>47</sup> describió 3 casos ilustrativos de manifestaciones neuropsiquiátricas de porfirias, entre ellos el de 3 adultos que presentaban quejas somáticas al inicio del cuadro, como cefalea intensa, convulsiones, fiebre o dolor abdominal, precediendo al cuadro psiquiátrico. Uno de los casos fue diagnosticado durante un episodio de descompensación y dolor abdominal, y se pudo identificar altas concentraciones de ALA y PBG en orina. Hay que resaltar que los resultados de laboratorio pueden ser negativos, en particular en los períodos asintomáticos<sup>48</sup>.

La enfermedad debe sospecharse ante cuadros psicóticos polimorfos con intercríticos asintomáticos que cursan con quejas somáticas similares y recurrentes durante las crisis<sup>49</sup>. El diagnóstico definitivo se basa en determinaciones de ALA en sangre y PBG en orina. El tratamiento consiste en la inyección de hemina humana e infusions de carbohidratos.

### **Enfermedad de Wilson**

La enfermedad de Wilson es una entidad de carácter autosómico recesivo, causada por la mutación del gen ATP7B que codifica una proteína del transportador intracelular de cobre (Cpx-tipo ATPasa)<sup>50</sup>. La prevalencia se estima en 1/30.000 habitantes, aunque algunos estudios han encontrado una frecuencia alta (1/10.000) en poblaciones específicas<sup>51,52</sup>.

Los síntomas psiquiátricos pueden producirse en las fases precoces del desarrollo<sup>53</sup>. Se estima que la mitad de los pacientes cursan con trastornos psiquiátricos, y aproximadamente un 20% de ellos no presentan síntoma orgánico alguno<sup>54</sup>.

Las manifestaciones psiquiátricas se componen de 3 cuadros predominantes: cambios de personalidad, irritabilidad y comportamientos agresivos<sup>55</sup>. Se han descrito trastornos del humor con manifestaciones tanto depresivas como maniacas<sup>56</sup> y, menos frecuente, una presentación similar a la esquizofrenia, con episodios graves de catatonia<sup>54</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en una muestra de 282 pacientes aquejados de enfermedad de Wilson, se encontró una frecuencia del 2,4% en la expresión de cuadros psiquiátricos<sup>57</sup>. Estudios previos habían reportado hasta un 10% de casos<sup>58</sup>. La existencia de alucinaciones se ha descrito en varios reportes<sup>59,60</sup>. El diagnóstico precoz es especialmente importante, ya que puede haber consecuencias cognitivas, escolares y académicas cuya gravedad puede atenuarse si se administra tratamiento oportuno<sup>61</sup>.

El tratamiento de los trastornos psicóticos representa un reto mayor en estos pacientes, ya que el uso de neurolépticos puede exacerbar los síntomas. Esta eventualidad puede servir de alarma para sospechar la enfermedad en ausencia de otros síntomas orgánicos, al igual que la exacerbación de efectos adversos de orden neurológico que se esperaría encontrar en menor medida con el uso de antipsicóticos de segunda generación<sup>62</sup>.

Se llega al diagnóstico con una resonancia magnética, que permite poner en evidencia las señales hiperdensas en el tálamo y los cuerpos lenticulados. La medición de cobre en sangre, o incluso la existencia del clásico anillo de Kayser-Fleischer en la exploración oftalmológica, permite un diagnóstico y una detección fácil, aunque demuestra que la enfermedad está en un estadio avanzado<sup>63</sup>. El tratamiento se basa en la quelación de cobre<sup>64</sup>. La terapia electroconvulsiva se ha demostrado eficaz en caso de síntomas intensos o efectos secundarios de los neurolépticos<sup>65</sup>.

### **Enfermedad de Niemann-Pick tipo C**

La de Niemann-Pick es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por depósitos de esfingomielina en diferentes órganos. La de tipo C (NPC) cursa con alteraciones del procesamiento celular y el transporte de lipoproteínas de baja densidad. Se asocia con la mutación de NPC1 en el 95% de los casos y una mutación de NPC2 en el 4%<sup>66</sup>.

Estas mutaciones producen una anomalía del transporte de colesterol intracelular e inducen acumulación en el compartimento lisosomal. Los síntomas tempranos son en su mayoría neurológicos. Los neonatos pueden presentar ictericia, esplenomegalia, ascitis y enfermedades hepáticas o pulmonares graves por infiltración<sup>29</sup>. La presentación clásica surge durante la infancia media a tardía, con ataxia y parálisis supranuclear vertical de la mirada. Pueden coexistir con disartria, disfagia disfuncional, sordera o cataplexia. Aunque las insuficiencias sistémicas preceden generalmente a los síntomas psiquiátricos, se reporta un 15% de pacientes cuyos síntomas tardíos fueron cataplexia con o sin narcolepsia, desorientación, psicosis o demencia progresiva, incluso después de los 70 años. Los síntomas psicóticos incluyen ilusiones paranoides, alucinaciones auditivas o visuales y alteraciones del pensamiento con ideas de referencia<sup>67</sup>. Otras manifestaciones psiquiátricas tardías incluyen trastornos bipolares o trastorno obsesivo-compulsivo<sup>66</sup>. Cuando dichos síntomas son los primeros en aparecer, puede ser una oportunidad excepcional para la identificación de la enfermedad y su tratamiento precoz.

Se han reportado algunos casos de trastornos en el espectro de la esquizofrenia sin signos neurológicos en pacientes adolescentes o adultos<sup>68,69</sup> y trastornos del espectro autista<sup>70,71</sup>. En la mayoría de los casos, las alucinaciones visuales son un síntoma que ocupa una parte muy importante de la queja subjetiva del paciente<sup>72</sup>. Uno de los signos en que se debe hacer más énfasis es la parálisis supranuclear de la mirada, ya que se trata de un signo temprano y presente en casi todos los casos<sup>73</sup>. Para evaluarlo, se pide al paciente que siga el dedo del examinador con la mirada, pero no es capaz de hacerlo sin guía, espontáneamente<sup>74</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la piel y cultivo de fibroblastos, secuenciación de ADN para la búsqueda de mutaciones de NPC1 o NPC2 o detección de oxisteroles<sup>29</sup>. Entre las opciones terapéuticas, está el uso de antiinflamatorios no esteroideos solos o en combinación con miglustat. Este medicamento, aunque no es curativo, ha mostrado un efecto de desaceleración en la evolución de la enfermedad<sup>75</sup>.

## Xantomatosis cerebrotendinosa

La XCT es una enfermedad que afecta a la síntesis de ácidos biliares y la causa una mutación autosómica recesiva en CYP27A1. Induce trastornos en la enzima mitocondrial P450 esterol 27-hidroxilasa, lo que conlleva una acumulación de colestanol en varios tejidos viscerales, incluido el cerebro, y la formación de xantomas<sup>76</sup>. La prevalencia se ha estimado en 1/50.000 en población caucásica, pero otros autores han reportado una prevalencia de hasta 8,7/10.000 dependiendo del tipo de mutación<sup>77,78</sup>.

La presentación clínica es variable e incluye diarrea crónica de inicio en la infancia junto con retardo psicomotor, cataratas juveniles y trastornos neurológicos progresivos como epilepsia y parkinsonismo<sup>79</sup>. En las formas que se presentan en la adolescencia, aparecen en primer plano los signos neurológicos como paraparesia espástica progresiva, ataxia cerebelosa y polineuropatía, además de un deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos<sup>80,81</sup>. Los xantomas tendinosos son un signo claro que debe inducir la sospecha diagnóstica. La resonancia magnética muestra una típica señal hiperdensa de los núcleos dendríticos en el cerebro<sup>76</sup>.

Los episodios agudos se han descrito como brotes de tipo esquizofreniforme, aunque es más frecuente la agitación psicomotora, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDHA) y el deterioro cognitivo<sup>82</sup>. Se ha observado un patrón bimodal/bitemporal en el surgimiento de estos síntomas: brotes tempranos bajo la forma de trastornos inespecíficos del comportamiento y la personalidad, junto con dificultades de aprendizaje o retraso mental, y fases tardías expresadas como una demencia con síntomas de frontalización, recrudescencia de trastornos del comportamiento, la personalidad o el humor e incluso manifestaciones psicóticas con gran desorganización del pensamiento<sup>83</sup>. La confirmación diagnóstica se realiza identificando la mutación de CYP27A1 y la medición del colestanol plasmático<sup>84</sup>. El tratamiento se basa en el ácido quenodesoxicólico, que es más eficaz cuanto antes se instaure<sup>85</sup>. Cambios en el régimen dietario pueden influir en la prevención de la degradación del cuadro 81.

## Discusión

Los trastornos del espectro de la esquizofrenia se asocian con variadas enfermedades, neurológicas, inmunitarias, neurometabólicas, genéticas y endocrinas. Sin embargo, la búsqueda de trastornos orgánicos en las enfermedades psiquiátricas no suele ser una prioridad, aunque debería ser sistemática, particularmente en niños. Aún queda mucho por conocer sobre la prevalencia de los trastornos orgánicos en este grupo de pacientes. Se conoce que la prevalencia de la esquizofrenia en población general es de alrededor del 1%, pero se desconoce la incidencia de los factores etiológicos asociados<sup>13,18,20,86</sup>. En algunas series de casos, las formas de aparición temprana de trastorno esquizoafectivo muestran una elevada asociación con etiologías orgánicas subyacentes<sup>87</sup>. Síntomas psiquiátricos graves, como los estados catatónicos de niños y adolescentes, en su mayoría relacionados con trastornos

esquizofrénicos, concurren con enfermedades orgánicas en un 10-15% de los casos reportados<sup>88</sup>. En este sentido, hay que tener en cuenta las asociaciones genéticas como la microdeleción 22q11, presente en un 1-2% de los pacientes esquizofrénicos<sup>89,90</sup>.

Una de las mayores dificultades radica en la distinción entre causalidad y comorbilidad<sup>91</sup>. La presencia de síntomas psiquiátricos en poblaciones pediátricas puede desanimar a los clínicos en la exploración de signos neurológicos importantes, desorientar el diagnóstico y motivar un retraso en la detección de la enfermedad orgánica subyacente<sup>92,93</sup>.

Teniendo en cuenta la base de datos encontrados en la literatura, se propone una lista de signos de alerta que pueden ayudar al clínico a orientar la búsqueda de una enfermedad de evolución crónica orgánica, en particular una ENM:

- Resistencia al tratamiento con antipsicóticos.
- Respuesta paradójica a antipsicóticos.
- Efectos adversos graves y de carácter neurológico después de administrar algún tipo de antipsicótico: acinesia, distonía, disgracia, ataxia, crisis convulsivas, catatonia, alteraciones del estado de conciencia y coma.
- Instalación rápida de trastornos psiquiátricos en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o retraso de desarrollo.
- Síntomas psiquiátricos de inicio temprano junto con retraso mental o deterioro cognitivo progresivo en niños con desarrollo normal previo, ya que el deterioro cognitivo no está asociado directamente con esquizofrenia juvenil.
- Aparición de catatonia asociada con elementos de atipicidad.

Una evaluación biológica de la detección de anomalías neurometabólicas sería recomendable para todos los pacientes, particularmente en caso de una alta sospecha de ENM, y de mayor relevancia en niños y preadolescentes<sup>94</sup>.

## Conclusiones

El estudio de la literatura muestra que no es raro que ciertas enfermedades orgánicas, como las ENM, puedan estar asociadas con trastornos psiquiátricos, particularmente los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Por lo tanto, es muy importante detectar pronto estos cuadros, especialmente cuando son afecciones tratables o susceptibles de mejoría, como en el caso de las ENM. La utilidad de la exploración sistemática de elementos de atipicidad en los trastornos psiquiátricos es indispensable tanto por su utilidad en salud pública como por ser un derecho legítimo de los pacientes con síntomas psiquiátricos, a quienes se puede proporcionar una mejor calidad de vida. Se requieren más estudios en población de América Latina para conocer mejor las implicaciones en nuestra población local.

## Conflictos de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol J. Orientación diagnóstica de las enfermedades neurometabólicas basada en la clínica, estudios metabólicos y neuroimagenológicos. Medicina (Buenos Aires). 2013;73:55-62.
2. Pérez MJ, González II, Lainez CF, García MR, Amieva MV. Hipermanonemia en la edad pediátrica Estudio de 72 casos. Acta Pediatr México. 2013;34:268-74.
3. Szlago M, Pavlovsky F, Chamoless N. Patología neurometabólica: formas de presentación psiquiátrica. En: Ruggieri VL, Caraballo RH, Fejerman N, Arroyo HA, editores. Temas de neuropediatria. Buenos Aires: Panamericana; 2014. p. 105-14.
4. Cárdenas GE, Almaguer MDH, Guerra RR, Alcaraz MGA. Psychiatric complications of a late diagnosis of acute porphyria in an affected male. Salud Mental. 2009; 32:365.
5. Price G, Ron MA. Schizophrenia and schizophrenia-like psychosis. En: Schapira AHV, editor. Neurology and clinical neuroscience. 1.ª ed. St. Louis: Elsevier-Mosby; 2003. p. 223-33.
6. Johnstone EC, Macmillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. Psychol Med. 1987;17:371-9.
7. Bonnot O, Klünenmann 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.
8. Pourfarzam M, Fouzieh Z. Newborn screening for inherited metabolic disorders; news and views. J Res Med Sci. 2013;18:801.
9. Abreu T, Freitas C, Figueiredo AR. Classical homocystinuria and psychiatric disturbances—A case report. Eur Psychiatr. 2016; 33 Suppl:146.
10. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathione beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. Am J Med Genet. 1987;26:959-69.
11. Colafrancesco G, Di Marzio GM, Abbracciamento G, Stopponi V, Leuzzi V, Ferrara M. Acute psychosis in an adolescent with undiagnosed homocystinuria. Eur J Pediatr. 2015;174:1263-6.
12. Li SC, Stewart PM. Homocystinuria and psychiatric disorder: a case report. Pathology. 1999;31:221-4.
13. Burda P, Schäfer A, Suormala T, Rummel T, Büren C, Heuberger D, et al. Insights into severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: molecular genetic and enzymatic characterization of 76 patients. Hum Mut. 2015;36:611-21.
14. El-Hadidy MA, Abdeen HM, Abd El-Aziz SM, Al-Harrass M. MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder. BioMed Res Int. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/318483>
15. Mazzei DH, Rodriguez SM, Moltó HP, Izquierdo JR, Baeza I. A forgotten lethal psychosis: a case report. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2014;23:235-8.
16. Urreizti R, Moya García AA, Pino Ángeles A, Cozar M, Langkilde A, Fanhoe U, et al. Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Clin Genet. 2010;78:441-8.
17. Tallur KK, Johnson DA, Kirk JM, Sandercock PA, Minns RA. Folate induced reversal of leukoencephalopathy and intellectual decline in methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: variable response in siblings. Develop Med Child Neurol. 2005;47:53-6.
18. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] genetic polymorphisms and psychiatric disorders: A HuGE review. Am J Epidemiol. 2007;165:1-13.
19. Homocystinuria Rahman M. Review of four cases. Br J Ophthalmol. 1971;55:338.
20. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition. Front Behav Neurosci. 2014;8:343.
21. Ferro FM, Janiri L, De Bonis C, Del Carmine R, Tempesta E. Clinical outcome and psychoendocrinological findings in a case of lethal catatonia. Biol Psychiatry. 1991;30:197-200.
22. Iida S, Nakamura M, Asayama S, Kunieda T, Kaneko S, Osaka H, et al. Rapidly progressive psychotic symptoms triggered by infection in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case report. BMC Neurol. 2017;17:47.
23. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathione beta-synthase deficiency. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; Seattle; 2014.
24. Eschweiler GW, Rosin R, Thier P, Giedke H. Postoperative psychosis in homocystinuria. Eur Psychiatry. 1997;12:98-101.
25. Coppen A, Christina BG. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. J Psychopharmacol. 2005;19:59-65.
26. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. Comprehens Psychiatry. 1997;38:305-14.
27. Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de Baulny H, Zittoun J, Benoit JF, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. Arch Neurol. 2003;60:1457-62.
28. Myers JH, Vomiting Shook JE. Ataxia, and altered mental status in an adolescent: late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Am J Emerg Med. 1996;14:553-7.
29. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F, NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab. 2012;106:330-44.
30. Turnacioglu S, Gropman AL. Developmental and psychiatric presentations of inherited metabolic disorders. Pediatr Neurol. 2013;48:179-87.
31. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. Eur J Pediatr. 2003;162:410-6.
32. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. Sem Pediatr Neurol. 2008;15:132-9.
33. Carr RB, Kerrie S. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. Am J Psychiatry. 2007;164:1020-7.
34. Thurlow VR, Asafu-Adjaye M, Agalou S, Rahman Y. Fatal ammonia toxicity in an adult due to an undiagnosed urea cycle defect: under-recognition of ornithine transcarbamylase deficiency. Ann Clin Biochem. 2010;47:279-81.
35. Sousa C. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy—a potentially fatal adverse drug reaction. SpringerPlus. 2013;2:13.
36. Elliott B, Amarouche M, Simon DS. Psychiatric features of epilepsy and their management The Treatment of Epilepsy. 3.ª ed. Wiley; 2009. p. 273-87, <http://dx.doi.org/10.1002/9781444316667.ch21>.
37. Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. Front Neurosci. 2015;9:177.
38. Balwani M, Singh P, Seth A, Debnath EM, Naik H, Doheny D, et al. Acute intermittent porphyria in children: A case report and review of the literature. Mol Genet Metab. 2016;119:295-9.
39. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. Biol Psychiatry. 1994;36:744-7.

40. Stein JA, Donald PT. Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine*. 1970;49:1-16.
41. Brodie MJ, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A, Low RAL. Pregnancy and the acute porphyrias. *Int J Obstet Gynaecol*. 1977;84:726-31.
42. Bonkowsky HL, Schady W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Semin Liver Dis*. 1982;2:108-24.
43. Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1431.
44. Gross U, Puy H, Meissauer U, Lamoril J, Deybach JC, Doss M, et al. A molecular, enzymatic and clinical study in a family with hereditary coproporphyrina. *J Inher Metab Dis*. 2002;25:279-86.
45. Altintoprak AE, Ersel M, Bayrakci A. An unusual suicide attempt: a case with psychosis during an acute porphyric attack. *Eur J Emerg Med*. 2009;16:106-8.
46. Holroyd S, Seward RL. Psychotropic drugs in acute intermittent porphyria. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:323-5.
47. Crimlisk HL. The little imitator—porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:319-28.
48. Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1431.
49. Burgoyne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexamination of psychiatric implications. *Psychother Psychosom*. 1995;64:121-30.
50. Park S, Park JY, Kim GH, Choi JH, Kim KM, Kim JB, et al. Identification of novel ATP7B gene mutations and their functional roles in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat*. 2007;28:1108-13.
51. Olivarez L, Caggana M, Pass KA, Ferguson P, Brewer GJ. Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. *Ann Hum Genet*. 2001;65:459-63.
52. Gialluisi A, Incollu S, Pippucci T, Lepori MB, Zappu A, Loudianos G, et al. The homozygosity index [HI] approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:1308-11.
53. Horiguchi J, Miyaoka T, Shinno H. Pathogenesis and symptomatology of hallucinations [delusions] of organic brain disorder and schizophrenia. *Psychogeriatrics*. 2009;9:73-6.
54. Dening TR, Berrios G. Wilson's disease: psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1126-34.
55. Marchand WR, Thatcher JW. Psychiatric symptoms of basal ganglia disorders: evaluation and management. *Neurology*. 2008;12:1.
56. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci*. 2008;266:104-8.
57. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine*. 2007;86:112-21.
58. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*. 1995;65:171-8.
59. Stiller P, Kassubek J, Schonfeldt-Leucona C, Connemann B. Wilson's disease in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;56:649.
60. Wichowicz H, Cubala W, Slawek J. Wilson's disease associated with delusional disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60:758-60.
61. Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, Beretti J, Girardot-Tinant N, Woimant F. Cognitive profile in Wilson's disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:944-9.
62. Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's disease. *Psychosomatics*. 2003;44:438-9.
63. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089-111.
64. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1028-35.
65. Zimbresan PC, Schilsky ML. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1068-72.
66. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1717-21.
67. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*. 2007;130:120-33.
68. Wouters S, De Meirlier L, Campforts E, Lampo A. Psychosis in an adolescent girl: a common manifestation in Niemann-Pick Type C disease. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2014;20.
69. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriks CJ, Fahey M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:93-101.
70. Diaz-Stransky Andrea, Tierney E. Cholesterol use in autism treatment. *Comprehensive guide to autism*. New York: Springer; 2014. p. 2403-25.
71. Piña-Aguilar RE, Vera-Loaiza A, Chacón-Camacho OF, Zenteno JC, Nuñez-Orozco L, Santillán-Hernández Y. Clinical and genetic characteristics of Mexican patients with juvenile presentation of Niemann-Pick Type C disease. *Case Rep Neurol Med*. 2014;2014:785890.
72. Tsao CY. Cerebellar ataxia, vertical supranuclear gaze palsy, sensorineural deafness, epilepsy, dementia, and hallucinations in an adolescent male. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21:106-8.
73. Kheder A, Scott C, Olpin S, Hadjivassiliou M. Niemann-Pick type C: a potentially treatable disorder? *Pract Neurol*. 2013;13:382-5.
74. Gupta A, Kumar N, Saharan R, Rastogi P, Vishnu VY, Lal V. Teaching Video NeuroImages: Vertical supranuclear ophthalmoparesis A diagnostic pearl for Niemann-Pick C. *Neurology*. 2016;86, e108-e108.
75. Butters TD, Dwek RA, Platt FM. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders. *Chem Rev*. 2000;100:4683-96.
76. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci*. 2006;27:143-9.
77. Pilo de la Fuente B, Jimenez Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol*. 2011;18:1203-11.
78. Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, Patel SB, Steiner RD, Tyler C, et al. Apparent underdiagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis revealed by analysis of ~ 60,000 human exomes. *Mol Genet Metab*. 2015;116:298-304.
79. Di Taranto MD, Gelzo M, Giacobbe C, Gentile M, Marotta G, Savastano S, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis, a metabolic disease with different neurological signs: two case reports. *Mol Genet Metab*. 2016;31:1185-8.
80. Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med*. 2004;27:42.
81. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis,

- clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9.
82. Sheldon B, Lauterbach MD, Stanislawski AL. Congenital and acquired disorders presenting as psychosis in children and young adults. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* 2013;22:581–608.
83. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Translat Psychiatry.* 2013;3:e302.
84. De la Fuente BP, Sobrido MJ, Girós M, Pozo L, Lustres M, Barrero F, et al. Utilidad de los niveles de colesterol en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa. *Neurologia.* 2011;26:397–404.
85. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36:78–83.
86. Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Daini S. Psychiatric emergencies (part I): psychiatric disorders causing organic symptoms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:55–64.
87. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiol.* 2012;66:63–9.
88. Benarous X, Raffin M, Bodeau N, Dhossche D, Cohen D, Consoli A. Adverse childhood experiences among inpatient youths with severe and early-onset psychiatric disorders: prevalence and clinical correlates. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;1–12.
89. Cubells JF. 22q11.2 deletion syndrome: a paradigmatic copy-number-variant (CNV) disorder. *Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan.* New York: Springer; 2016. p. 723–30.
90. Sugama S, Namihira T, Matsuoka R, Taira N, Eto Y, Maekawa K. Psychiatric inpatients and chromosome deletions within 22q11.2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:803–6.
91. Jansson L, Nordgaard J. Considering organic pathology. *The Psychiatric Interview for Differential Diagnosis.* New York: Springer; 2016. p. 109–27.
92. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:309–16.
93. Kaddurah Daouk R, Weinshilboum R. Metabolomic signatures for drug response phenotypes: pharmacometabolomics enables precision medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:71–5.
94. Forero DA, Vélez-van-Meerbeke A, Deshpande SN, Nicolini H, Perry G. Neuropsychiatric genetics in developing countries: current challenges. *World J Psychiatry.* 2014;4:69.