

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Pirmojo psichozės epizodo pacientų epidemiologija, psichozės sąsajos su medžiagų
apykaitos sutrikimais bei paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis**

**Epidemiology of First-episode Psychosis, Psychosis Association with Metabolic Disorders
and Inborn Errors of Metabolism**

Studentė, grupė

Jorigė Songailaitė, 1 grupė

Katedra/ Klinika kurioje
ruošiamas ir ginamas darbas

Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Darbo vadovas

prof. dr. Arūnas Germanavičius

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Sigita Lesinskienė

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data _____

(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. _____

(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: jorige.songailaite@gmail.com

TURINYS

SUTRUMPINIMAI

SANTRAUKA

SUMMARY

1. ĮVADAS

1.1. Psichikos sutrikimų epidemiologija.

1.2. Psichozės apibrėžimas.

1.3. Psichozės diferencinė diagnostika.

1.4. Darbo tikslas ir uždaviniai.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Pirmasis psichozės epizodas.

2.2. Pirmojo psichozės epizodo epidemiologija.

2.3. Psichozės sąsajos su medžiagų apykaitos sutrikimais.

2.4. Psichozė kaip viena iš paveldimų medžiagų apykaitos ligų išraiškų.

2.5. Psichoze pasireiškiančių paveldimų medžiagų apykaitos ligų ypatybės.

2.5.1. Aminorūgščių ir vitaminų apykaitos sutrikimai.

2.5.2. Šlapalo ciklo sutrikimai.

2.5.3. Porfirijos.

2.5.4. Metalų (geležies, vario) kaupimo ligos.

2.5.5. Lipidų kaupimo ligos.

2.5.6. Lizosominės kaupimo ligos.

2.5.7. Peroksisomų apykaitos sutrikimai.

2.5.8. Angliavandenių apykaitos sutrikimai.

2.5.9. Energijos apykaitos ir mitochondriniai sutrikimai.

2.5.10. Neuromediatorių apykaitos sutrikimai.

3. DISKUSIJA

4. IŠVADOS

LITERATŪROS ŠALTINIAI

SUTRUMPINIMAI

CBS – cistationo beta-sintazė

CNS – centrinė nervų sistema

CTK – cerebrotendinė ksantomatozė

DALY (angl. *disability adjusted life years*) – negalios koreguoti gyvenimo metai

GABA – gama-aminosviesto rūgštis (angl. *gamma aminobutyric acid*)

HHH sindromas – hiperamonemijos-hiperornitinemijos-homocitrulinurijos sindromas

MELAS – mitochondrinė encefalomiopatija su laktacidoze ir smegenų infarkto epizodais

MLD – metachromatinė leukodistrofija

MTHFR – metilentetrahidrofolato reduktazė

NPC – Nimano-Piko liga, C tipas (angl. *Niemann-Pick disease type C*)

OKS – obsesinis kompulsinis sutrikimas

OMIM (angl. *Online Mendelian Inheritance in Man*) – laisvai prieinama internetinė duomenų bazė, apimanti žmogaus genų ir genetinių fenotipų sąvadą

PMAL – paveldimos medžiagų apykaitos ligos

PPE – pirmasis psichozės epizodas (angl. *first episode psychosis, FEP*)

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

VL – Vilsono liga

YLD (angl. *years lived with disability*) – su negalia išgyventi metai

SANTRAUKA

Psichozė – tai reikšmingas realybės suvokimo sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip haliucinacijos, kliesediai, mąstymo ir elgesio dezorganizacija. Psichozė gali pasireikšti sergant daugeliu psichikos sutrikimų. Psichozės priežastys gali būti priminės (pirminiai psichiatriniai susirgimai) ar antrinės (dėl medicininių ir neurologinių būklių, dėl tam tikrų medžiagų vartojimo ir pan.). Pirmasis psichozės epizodas – tai literatūroje gana nevieningai naudojama sąvoka, apimanti tiek pirmą kartą gyvenime pasireiškusią psichozę, tiek pirmąjį kreipimąsi į gydytoją dėl psichozės, tiek ir pirmą kartą gyvenime diagnozuotą bei pradėtą gydyti psichozę. Pacientui, sergančiam pirmojo epizodo psichoze, reikia itin atidaus įvertinimo, apimančio išsamią anamnezę, apžiūrą ir ištyrimą. Anksti nustatčius pirmojo psichozės epizodo diagnozę ir psichozės priežastį bei paskyrus tinkamą gydymą, gerėja pacientų gyvenimo kokybė, adaptacija visuomenėje, mažėja atkryčio rizika. Tačiau, jeigu pirmojo psichozės epizodo diagnozė ar priežastis nustatoma neteisingai, galima didelė žala pacientui – tiek dėl netinkamo gydymo, tiek dėl visuomenėje vyraujančios stigmos susijusios su psichoziniais sutrikimais. Dažniausiai psichozė pasireiškia sergant šizofrenija ir kitomis šizofrenijos spektro ligomis bei nuotaikos sutrikimais, įskaitant bipolinį sutrikimą ir depresiją su psichozės požymiais. Psichozė taip pat gali būti psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo ar pagrindinės medicininės ligos apraška. Esant pirmajam psichozės epizodui svarbu diferencijuoti antrines psichozės priežastis – organinę psichozę. Yra nustatyta, jog psichoze pasireikšti gali ir kai kurios įgimtos medžiagų apykaitos ligos. Vėlyvosios paveldimų medžiagų apykaitos ligų formos paprastai pasireiškia mažiau išraiškingu fenotipu (gali pasireikšti tik vienu ar keliais klinikiniais netipiniais požymiais), lyginant su klinikine išraiška vaikams. Dėl šių priežasčių paveldimos medžiagų apykaitos ligos, ypač vėlyvosios jų formos, yra dažnai neatpažįstamos. Yra žinoma, jog dalis progresuojančių, susijusių su negrįžtamais neurologiniais pažeidimais, komplikacijomis ir/ar lemiančių mirtį paveldimų medžiagų apykaitos ligų gali būti veiksmingai gydomos, todėl tokių ligų diagnostika yra itin svarbi. Šioje literatūros apžvalgoje siekiama susisteminti informaciją apie psichozės epidemiologiją, bei antrines psichozės priežastis: psichozės simptomų pasireiškimą įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis. Šiame darbe nagrinėjama 19 ligų, kurios turi neabejotinų sąsajų su psichoze: jų dažnis, pasireiškimo amžius, psichiatrinė išraiška, psichozės ypatybės.

Raktažodžiai: psichozė, haliucinacijos, katatonija, delyras, šizofrenija, pirmasis psichozės epizodas, epidemiologija, medžiagų apykaitos ligos, paveldimos medžiagų apykaitos ligos.

SUMMARY

Psychosis is a significant disturbance in the perception of reality, with symptoms such as hallucinations, delusions, and disorganization of thinking and behavior. Psychosis can occur in many psychiatric disorders. The causes of psychosis may be primary (primary psychiatric illness) or secondary (medical and neurological conditions, substance use, etc.). First episode of psychosis is a term used unevenly in the literature, which includes the first psychotic episode in a person's life, the first-time psychosis is reported to a doctor, and the first psychotic episode in a person's life, when psychosis is diagnosed and first treated. A patient with first-episode psychosis requires a careful assessment, including a detailed medical history, physical examination, and investigation. Early diagnosis of first-episode psychosis and appropriate treatment can improve quality of life, social adaptation and reduce the risk of relapse. However, if the diagnosis of a first episode of psychosis is incorrect, it can cause significant harm to the patient, both in terms of receiving inappropriate treatment and in terms of the stigma attached to psychotic disorders in society. The most common presentations of psychosis are schizophrenia and other schizophrenia spectrum disorders and mood disorders, including bipolar disorder and depression with psychotic features. Psychosis may also be a manifestation of psychoactive substance use or an underlying medical illness. In the case of a first episode of psychosis, it is important to differentiate between secondary causes of psychosis, i.e., organic psychosis. It has been established that psychosis can also occur in some forms of inborn errors of metabolism. Late-onset forms of these diseases usually manifest by attenuated phenotypes, which in some cases are associated with one or more clinical features that differ from the classical clinical picture described in children. For these reasons, inborn errors of metabolism, especially late onset forms, are often unrecognized. It is known that some of the inborn errors of metabolism that could cause irreversible neurological damage, complications and/or death can be effectively treated, and the identification of such diseases can be essential. This literature review aims to provide a summary of the epidemiology of psychosis and the presentation of psychotic symptoms in patients with inborn errors of metabolism at different ages. We review 19 diseases that have distinct associations with psychosis: their frequency, age of onset, psychiatric expression, and psychotic features.

Keywords: psychosis, hallucinations, catatonia, delirium, schizophrenia, first episode of psychosis, epidemiology, metabolic diseases, inborn errors of metabolism.

1. ĮVADAS

1.1. Psichikos sutrikimų epidemiologija.

Psichikos sveikatos sutrikimai yra sudėtingi ir gali pasireikšti įvairiomis formomis, todėl visose šalyse psichikos sveikatos sutrikimų vis dar nustatoma nepakankamai (1). Tačiau psichikos sutrikimai yra vis dažniau pripažįstami pagrindine ligų naštos visuomenei priežastimi. Apytiksliai kas dešimtas žmogus gyvena su psichikos sutrikimais (1,2). Yra apskaičiuota, kad 2017 metais su psichikos sveikatos sutrikimais pasaulyje gyveno 792 mln. žmonių, o 2019 metais psichikos sutrikimai sudarė apie 970,1 mln. atvejų, įskaitant psichikos sutrikimų pasiskirstymą populiacijoje, sukeliama naštą ir platesnio masto pasekmes sveikatai (2). Lietuvoje ligotumas psichikos ir elgesio sutrikimais nuo 2017 metų iki 2020 metų išaugo apie 10 proc. 2020 metais ligotumas sudarė 11,2 proc. gyventojų (3). 1990 metais pasaulyje psichikos sutrikimai buvo 13-a pagrindinė globalios visų ligų naštos DALY (angl. „*disability adjusted life years*“ – negalios koreguoti gyvenimo metai) priežastis, o 2019 metais – septinta pagrindinė DALY priežastis. Taigi tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje sergamumas ir ligotumas psichikos sutrikimais dėl įvairių priežasčių tik didėja ir sudaro vis reikšmingesnę globalios ligų naštos dalį. Tiek 1990 metais, tiek 2019 metais psichikos sutrikimai buvo antra pagal svarbą YLD (angl. „*years lived with disability*“ – išgyventi metai su negalia) priežastis visame pasaulyje. Iš 25 pagrindinių YLD priežasčių 2019 m. depresiniai sutrikimai buvo antroje vietoje, nerimo sutrikimai – aštuntoje, o šizofrenija – dvidešimtoje. Tarp psichikos sutrikimų depresiniai sutrikimai užėmė aukščiausią vietą visose amžiaus grupėse, išskyrus 0-14 metų amžiaus kategoriją, kurioje elgesio sutrikimai buvo svarbiausia ligų naštos priežastis. Šizofrenija paveikė mažesnę pasaulio gyventojų dalį nei depresijos ir nerimo sutrikimai, tačiau ūmios psichozės būsenos negalios našta buvo didžiausia visoje pasaulinėje ligų naštos studijoje (2).

1.2. Psichozės apibrėžimas.

Psichozė tai heterogeniška psichikos būklė, plačiąja prasme apibrėžiama kaip ryšio su realybe praradimas, galintis pasireikšti sergant daugeliu psichikos sutrikimų (šizofrenija ir kitomis šizofrenijos spektro ligomis bei nuotaikos sutrikimais, įskaitant bipolinį sutrikimą ir depresiją su psichozės požymiais). Psichozė taip pat gali pasireikšti vartojant psichoaktyvias medžiagas ar dėl

kitų somatinių (dažniausiai neurologinių) susirgimų (4). Psichozė nėra diagnozė, o simptomų, tokių kaip haliucinacijos, kliesdės, mąstymo ir elgesio dezorganizacija, derinys. Psichozės priežastys gali būti priminės (pirminiai psichiatriniai susirgimai) ar antrinės (dėl medicininių būklių, degeneracinių neurologinių ligų, psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo). Dažniausiai psichozės simptomai pasireiškia sergantiesiems pagrindinėmis psichiatrinėmis ligomis, kaip šizofrenija ir kitomis šizofrenijos spektro ligomis bei nuotaikos sutrikimais, įskaitant bipolinį sutrikimą ir depresiją su psichozės požymiais (5). Psichozės simptomai paprastai apibūdinami kaip pagrindiniai šizofrenijos ir kitų neafektyvių psichozinių sutrikimų požymiai, o afektyvūs psichozės ir antrinės psichozės dažnai laikomos sutrikimais, kuriems psichozės simptomai būdingi kaip gretutiniai požymiai.

Psichozės simptomai gali padidinti paciento riziką pakenkti sau ar kitiems arba lemti nesugebėjimą patenkinti savo pagrindinių poreikių. Psichoziniai sutrikimai yra didelė našta sergantiems asmenims, jų šeimoms ir visai visuomenei. Ši našta apima daugelį gyvenimo sričių: švietimo, darbo, socialinę ir yra susijusi su prarastu produktyvumu, dideliu neįgalumu ar dideliu mirtingumu dėl savižudybių ir dažnesnių lėtinių ligų (5). Psichikos sutrikimų turinčių asmenų gyvenimo trukmė, palyginti su bendra populiacija, sutrumpėja apytiksliai 10-15 metų (6,7).

Ankstyva intervencija, kai psichikos sutrikimai pasireiškia pirmą kartą, gali pagerinti kai kuriuos rodiklius, pavyzdžiui, gali pakeisti ir palengvinti sutrikimo eigą ir/ar pagerinti gydymo rezultatus. Nors psichikos sutrikimų prevencija ir ankstyvoji intervencija gali būti įgyvendinamos visą gyvenimą, didžiausia nauda gaunama, kai ši pagalba skiriama jauniems žmonėms maždaug tuo metu, kai prasideda psichikos sutrikimai (8).

1.3. Psichozės diferencinė diagnostika.

Diferencijuojant pirminę psichozę nuo psichozės dėl somatinio sutrikimo (antrinės psichozės) įprasta atlikti šiuos veiksmus: įvertinti psichozės ar fizinių simptomų pasireiškimo bei eigos dėsningumus, surinkti šeimos ir gretutinę anamnezę, įvertinti galimus gretutinius somatinius sutrikimus, kruopščiai surinkti įvykių ir simptomų, lėmusių psichozės simptomų pasireiškimą, anamnezę, atlikti fizinį, neurologinės bei psichikos būklės ištyrimą, atlikti laboratorinius ir vaizdinius tyrimus. Pacientams, sergantiems pirminiais psichikos sutrikimais, būdingos klausos haliucinacijos, ryškūs pažinimo sutrikimai ir sudėtingi kliesdės. Jei psichozę sukelia medicininė būklė, pacientui gali būti būdingi pažintiniai pokyčiai ir sutrikusi gyvybinė veikla, jis gali turėti regos haliucinacijų. Dažniausia medicininė ūminės psichozės priežastis yra psichoaktyvių

medžiagų vartojimas (6). Tačiau tiek pirminių, tiek antrinių psichozių simptomai gali būti panašūs vienas į kitą, todėl neturint aiškių gairių gali būti sudėtinga nuspręsti, kokius papildomus tyrimus reikia skirti, ir tai gali lemti nepakankamą antrinių psichozės priežasčių diagnozavimą (7). Nors visų antrinių psichozės priežasčių ištyrimas nėra praktiškas, ekonomiškai efektyvus ar rekomenduojamas įprastinėje praktikoje, tačiau yra svarbu nustatyti tam tikras medicininės būklės ar jatrogenines priežastis, lėmusias psichozę, nes nuo to gali priklausyti gydymas ir ligos eiga (8).

Pagrindinės antrinės psichozės priežastys gali būti narkotinės medžiagos ir vaistai, neurologinės ligos, infekcijos, uždegiminės ir (arba) autoimuninės patologijos bei įgyti ar paveldėti medžiagų apykaitos sutrikimai. Yra nustatyta, jog antrine psichoze gali pasireikšti ir dalis paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų (PMAL) (9). PMAL – tai grupė monogeninių retų ligų, pasireiškiančių medžiagų apykaitos sutrikimais dėl paveldimo fermentų gamybos trūkumo arba jų funkcijos sutrikimų. Medžiagų apykaitos mechanizmai ir procesai sergant PMAL yra sudėtingi ir įvairūs, tačiau turi vieną bendrumą – platų organinių sutrikimų, apimančių daugelį organų ar organų sistemų, spektrą. Įvairių PMAL atveju medžiagų apykaitos sutrikimas (substrato perteklius, produkto stoka ar toksinių metabolitų kaupimasis) turi žalingą poveikį neurologiniam vystymuisi, o tai paaiškina neurologinių ar/ir psichiatrinį požymių išsivystymą ir dažnumą, greta įvairių audinių ar vidaus organų pažeidimo. PMAL diagnozė dažnai nustatoma, kai šeimoje jau yra žinomas medžiagų apykaitos sutrikimas. Dauguma PMAL diagnostikos algoritmų yra sukurti pediatrišioms šių ligų formoms (7), o vėlyvosios pradžios ar suaugusiųjų PMAL dažnai yra neatpažįstamos ir nediagnozuojamos, nes pasireiškia ne tokiais ryškiais klinikiniais požymiais ir skiriasi nuo klasikinio klinikinio vaizdo, aprašyto vaikams. (7). Tarp visų psichozės priežasčių, PMAL sudaro tik nedidelę dalį, tačiau yra žinoma, jog dalis progresuojančių, susijusių su negrįžtamais neurologiniais pažeidimais, komplikacijomis ir/ar lemiančių mirtį PMAL gali būti veiksmingai gydomos, todėl tokių PMAL nustatymas yra itin svarbus (10).

1.4. Darbo tikslas ir uždaviniai.

Darbo tikslas: atlikti literatūros apžvalgą apie pirmojo psichozės epizodo epidemiologiją bei psichozės sąsajas su paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis.

Darbo uždaviniai:

- Apžvelgti naujausią literatūrą apie pirmojo psichozės epizodo epidemiologijos rodiklius.
- Apžvelgiant literatūrą nustatyti psichozės sąsajas su paveldimais medžiagų apykaitos sutrikimais.

- Apžvelgiant literatūrą apie paveldimų medžiagų apykaitos ligų pasireiškimą psichozės simptomais įvairiame amžiuje, apibūdinti atipinės psichozės išraišką esant paveldimoms medžiagų apykaitos ligoms.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Pirmasis psichozės epizodas.

Prieš pradėdant kalbėti apie pirmojo psichozės epizodo epidemiologiją bei sąsajas su medžiagų apykaitos sutrikimais, svarbu išsiaiškinti pirmojo psichozės epizodo sąvoką. „Pirmojo psichozės epizodo“ apibrėžimai dažniausiai skirstomi į tris kategorijas: i) pirmasis kreipimasis į gydytoją dėl gydymo; ii) antipsichozinių vaistų vartojimo pradžia; ir iii) psichozės trukmė (11). Pagal „pirmojo kreipimosi į gydytoją“ apibrėžimą, asmuo, kuris atvyksta į klinikinę įstaigą su psichoze, ir kuris anksčiau niekada nesikreipė į klinikinę įstaigą dėl psichozės, laikomas išgyvenančiu „pirmąjį epizodą“. Deja, šis apibrėžimas turi trūkumų, kadangi yra nustatyta, jog psichozinių sutrikimų turintys asmenys kreipiasi į gydytoją gerokai vėliau, nei prasideda pirmieji simptomai. Taip pat asmens pirmasis kreipimasis, kai pirmą kartą nustatomi psichozės simptomai dažnai nėra pirmasis bandymas kreiptis į gydytoją. Remiantis antruoju apibrėžimu, pirmasis psichozės epizodas yra fiksuojamas tada, kai pacientas pirmą kartą gauna gydymą. Šį apibrėžimą labiau naudoja tyrėjai, kadangi jis suteikia aiškų ir objektyvų pirmojo epizodo kriterijų. Tačiau, panašiai kaip ir „pirmojo kreipimosi į gydytoją“ apibrėžimas, „antipsichozinių vaistų vartojimo pradžios“ apibrėžimas neįtraukia asmenų, kurie vis dar yra ankstyvoje psichozinio sutrikimo eigoje (ir negauna gydymo), ar psichozės simptomus išgyvenančių 1 metus, ar ilgiau, bei negaunančių tinkamo gydymo antipsichoziniais vaistais. Pagal „psichozės trukmės“ apibrėžimą, psichozės „pirmasis epizodas“ nustatomas asmenims, kuriems psichozės simptomai pasireiškė pirmąjį kartą gyvenime, nepaisant to, ar diagnozė nustatoma iš karto, ar pirmasis epizodas diagnozuojamas retrospektyviai. Naudojant „psichozės trukmės“ apibrėžimą, gydytojui ar tyrėjui kyla metodologinių sunkumų tiksliai vertinant retrospektyvinę psichozės simptomų pradžią. Tačiau yra įrodymų, jog asmenys, patyrę pirmąjį psichozės epizodą, gali gana tiksliai įvertinti psichozės simptomų pradžią, o kuriamos priemonės, kaip pavyzdžiui, šizofrenijos retrospektyvaus vertinimo interviu, palengvina retrospektyvinių duomenų rinkimą (11). Taigi pirmasis psichozės epizodas (PPE) (angl. *first episode psychosis*, FEP) – tai literatūroje gana nevieningai naudojama sąvoka, apimanti tiek pirmą kartą gyvenime pasireiškusią psichozę, tiek pirmąjį kreipimąsi į

gydytoją dėl psichozės, tiek ir pirmą kartą gyvenime diagnozuotą bei pradėtą gydyti psichozę (3). Šiame darbe pirmuoju psichozės epizodu laikoma psichozė, kuri yra pasireiškusi pirmą kartą gyvenime („psichozės trukmės“ apibrėžimas).

Vis daugiau klinikinių ir mokslinių įrodymų patvirtina ankstyvosios intervencijos naudą po pirmųjų psichozės simptomų pasireiškimo (PPE). Prasidėjus pirmajam psichozės epizodui ankstyvoji intervencija ir antrinės prevencijos priemonės gali pagerinti pirmojo psichozės epizodo išeitį dėl šių veiksnių: a) negydomos psichozės trukmės sutrumpėjimo; b) atsako į gydymą pagerėjimo; c) geresnės savijautos, funkcionavimo ir socialinių įgūdžių pagerėjimo, sumažinant našta šeimai ir visuomenei; d) psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo gydymo; e) antrinės ligos progresavimo prevencijos (12). Fusar-Poli ir kt. nustatė, kad taikant įprastinį gydymą vidutinis atkryčio dažnis buvo 14 % (95 % PI: 10-20 %) po 9 mėnesių, 49 % (95 % PI: 29-69 %) po 24 mėnesių ir 76 % (95 % PI: 53-90 %) po daugiau nei 10 metų, o taikant specializuotas integruotas ankstyvosios intervencijos paslaugas – 17 % (95 % PI: 13-21 %) po 9 mėnesių, 38 % (95 % PI: 14-66 %) po 24 mėnesių ir 54 % (95 % PI: 36-70 %) po daugiau nei 10 metų (12). Didžiausia psichozės pasikartojimo po pirmojo psichozės epizodo tikimybė išlieka pirmus penkerius metus (13). Psichozinio sutrikimo atkrytis ne tik labai sutrikdo mokymosi, profesinį ir asmeninį vystymąsi, bet ir gali būti mažiau jautrus gydymui. Aktyvus paciento stebėjimas pasveikus po PPE, ar nėra ankstyvųjų išpėjamųjų požymių (subtilių psichikos būklės pablogėjimo požymių), tolesnis antipsichozinių vaistų vartojimas dvylika mėnesių po pasveikimo, taip pat sumažina atkryčio riziką (13).

Daugelio tyrimų metu nustatyta, jog prieš prasidedant pirmajam psichozės epizodui pacientams pasireiškia kitų psichikos sutrikimų simptomai – dažnai depresija ir nerimo sutrikimai (14). Taip pat po pirmojo manijos epizodo rizika susirgti psichoziniu sutrikimu gerokai padidėja, nors asmenims, jau turintiems nustatytą bipolinį sutrikimą, ši rizika nėra didelė. Didesnė psichozinių sutrikimų rizika taip pat nustatyta asmenims, turintiems neurologinių raidos sutrikimų, įskaitant autizmą, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimą, turintiems psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimų, ir asmenims, turintiems asmenybės sutrikimų. Atlikus Danijos populiacijos tyrimą nustatyta, kad maždaug 10 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuotas asmenybės sutrikimas, vėliau buvo diagnozuotas psichozinis sutrikimas (15).

Siekis anksti nustatyti atsirandančius psichozinius sutrikimus yra komplikuoatas, nes daugelis kitų psichikos sutrikimų gali būti susiję su psichoziniais ar į psichozę panašiais

simptomais, pavyzdžiui, afektiniai sutrikimai, asmenybės sutrikimai, potrauminio streso sutrikimai, autizmas ir psichoaktyvių medžiagų vartojimas (14). Naudojant dabartines diagnostikos priemones, pacientams, kuriems simptomai pasireiškė neseniai, ne visada įmanoma atskirti besiformuojantį psichozinį sutrikimą nuo kitų kartu pasireiškiančių psichikos ar netgi somatinių sutrikimų. Pacientams, kuriems pasireiškia psichozės epizodai kartu su kitais psichiatriniais simptomais, gali išsivystyti tiek šizofrenija, ar kiti psichikos sutrikimai, tiek išryškėti kita medicininė priežastis (14).

2.2. Pirmojo psichozės epizodo epidemiologija.

Bendrojoje populiacijoje psichozinių sutrikimų paplitimas per visą gyvenimą yra maždaug 3 %, o 0,21 % sudaro psichoziniai sutrikimai dėl bendrųjų medicininių priežasčių (4). Yra apskaičiuota, kad apie 13-23 proc. asmenų tam tikru gyvenimo laikotarpiu patiria psichozės simptomų, o 1-4 proc. atitinka pirminio psichozinio sutrikimo kriterijus (5). Ankstesniuose populiacijos tyrimuose nustatytas bendras pirmojo psichozės epizodo sergamumas svyruoja nuo 15 atvejų 100 000 iki 100 atvejų 100 000 gyventojų per metus (16), o naujausiame didelės apimties populiacijos tyrime nustatyta, jog pirmojo psichozės epizodo dažnis yra maždaug 86 atvejai 100000 gyventojų per metus 15-29 metų amžiaus grupėje bei 46 atvejai 100000 gyventojų per metus 30-59 metų amžiaus grupėje (16). Kitame tyrime, vertinančiame psichozės sergamumą, apskaičiuotas kumuliacinis sergamumas neafektiniais psichoziniais sutrikimais yra 18,7 atvejai 100 000 gyventojų per metus, afektiniais psichoziniais sutrikimais – 4,6 atvejų 100 000 gyventojų, šizofrenija – nuo 13,1 iki 31,8 atvejų 100 000 gyventojų per metus (17). Taip pat yra nustatyta, jog progresuojant psichozei pacientams dažniausiai nustatoma šizofrenija, kartais bipolinis sutrikimas, rečiau neįvyksta joks atkrytis (12). Pacientams, kuriems buvo diagnozuota šizofrenija, pirmasis psichozės epizodas dažniausiai pasireiškė 15-aisiais – 30-aisiais gyvenimo metais. Šizofrenijos pradžios amžiaus skirtumai yra dažniausiai pasitaikantis šizofrenijos skirtumų tarp lyčių tyrimo rezultatas. Vyrai dažniausiai suserga 18-25 metų amžiaus, o moterų vidutinis ligos pradžios amžius yra 25-35 metai (18).

Vertinant psichozės komorbidiškumą su bendrosiomis medicininėmis priežastimis ar psichoaktyviųjų medžiagų vartojimu, kol kas daugiausia tyrimų yra atlikta tiriant psichozės ryšį su alkoholio vartojimu. 2019 metų *Lancet Psychiatry* žurnalo apžvalgoje apie psichiatrinį ligų komorbidiškumą tarp asmenų, turinčių priklausomybę nuo alkoholio, nustatyta, jog priežastiniai ryšiai tarp priklausomybės nuo alkoholio vartojimo sutrikimo ir kitų psichikos sutrikimų yra

įvairialypiai (19). Pacientams, kuriems diagnozuota šizofrenija, priklausomybė nuo alkoholio yra antra pagal dažnumą gretutinė liga po priklausomybės nuo nikotino (20). 2009 m. atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, tarp pacientų, kuriems diagnozuota šizofrenija, vidutinis priklausomybės nuo alkoholio paplitimas per visą gyvenimą buvo 21 %, o dabartinis paplitimas šioje grupėje – 11 % (21). PSO pasauliniame psichikos sveikatos tyrime, kuris apima 18 šalių nacionalines reprezentatyvias imtis, alkoholio priklausomybės per gyvenimą paplitimas tarp psichozę patyrusių asmenų buvo 17,1 %, palyginti su 7,2 % tarp asmenų, anksčiau nepatyrusių psichozės (22). Pasaulio psichikos sveikatos tyrime pakoreguotas psichozinių išgyvenimų šansų santykis, atsižvelgiant į ankstesnius alkoholio vartojimo sutrikimus, buvo 1,6 (95 % PI 1,2-2,0), o alkoholio vartojimo sutrikimų šansų santykis, atsižvelgiant į ankstesnius psichozinius išgyvenimus, buvo 1,5 (1,2-2,0) (22). Šie rezultatai patvirtina hipotezę apie dvikryptį ryšį tarp alkoholio vartojimo sutrikimo ir psichozinių išgyvenimų.

2.3. Psichozės sąsajos su medžiagų apykaitos sutrikimais.

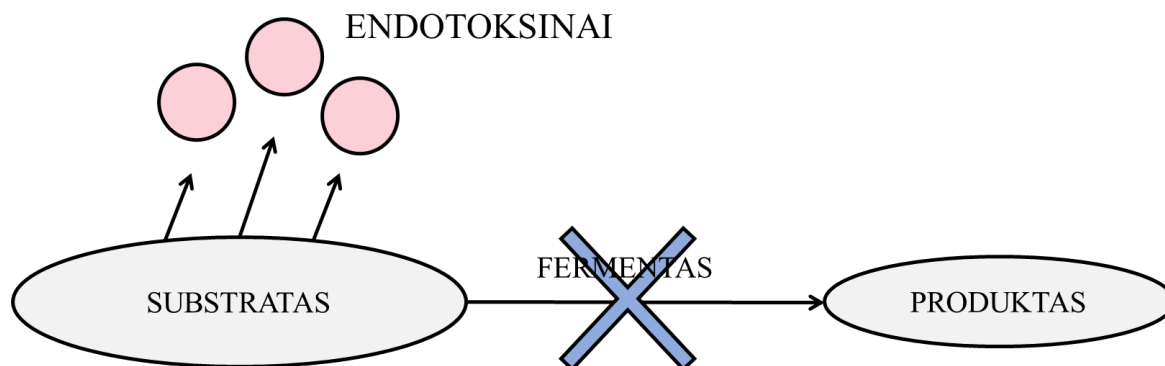
Medžiagų apykaitos sutrikimai paprastai skirstomi į įgimtus ir įgytus. Dažniausiai vaikams nustatomos medžiagų apykaitos ligos yra įgimti medžiagų apykaitos sutrikimai, o suaugusiems – dažniausiai įgyti. Šiame skyrelyje didžiausias dėmesys bus skirtas paveldimoms medžiagų apykaitos ligoms, kurios turi sąsajų su psichoze.

Medžiagų apykaitos sutrikimai parodo, kokia yra svarbi stabili medžiagų apykaita tinkamam CNS vystymuisi ir funkcionavimui (23). Neuropatologiniai pokyčiai pastebimi sergant įvairiomis sisteminėmis įgytomis medžiagų apykaitos ligomis, kurios pažeidžia centrinę ir (arba) periferinę nervų sistemą: hipoksija, hipoglikemija, hipertermija, serumo elektrolitų sutrikimai, vitaminų trūkumas ir egzogeninės intoksikacijos, ypač alkoholizmas, apsinuodijimas narkotikais, metanolio ir sunkiaisiais metalais (24). Dažniausiai įgyti medžiagų apykaitos sutrikimai turi ryškią klinikinę išraišką, o antriniai psichiatriniai simptomai atsiranda dėl įvairios kilmės tiesioginio toksinio smegenų pažeidimo (encefalopatijos) (24,25). Pavyzdžiui, dėl vitamino B1 (tiamino) stokos, gali vystytis Vernikės encefalopatija. Dėl tiamino trūkumo sutrinka piruvato virtimas acetil-KoA ir α -ketoglutarato virtimas sukcinatu, todėl sutrinka Krebso ciklas ir tai lemia smegenų pieno rūgšties acidozę su intraląsteline ir ekstraląsteline edema, vystosi astrocitų, oligodendrocitų, mielino skaidulų ir neuronų dendritų edema. Klasikinė klinikinė triada – akių simptomai (nistagmas, konjuguotas žvilgsnio paralyžius, oftalmoplegija), ataksija ir sumišimas – pasireiškia tik 30 % atvejų (25). Dėl vitamino B12 stokos atsirandanti leukoencefalopatija kliniškai pasireiškia

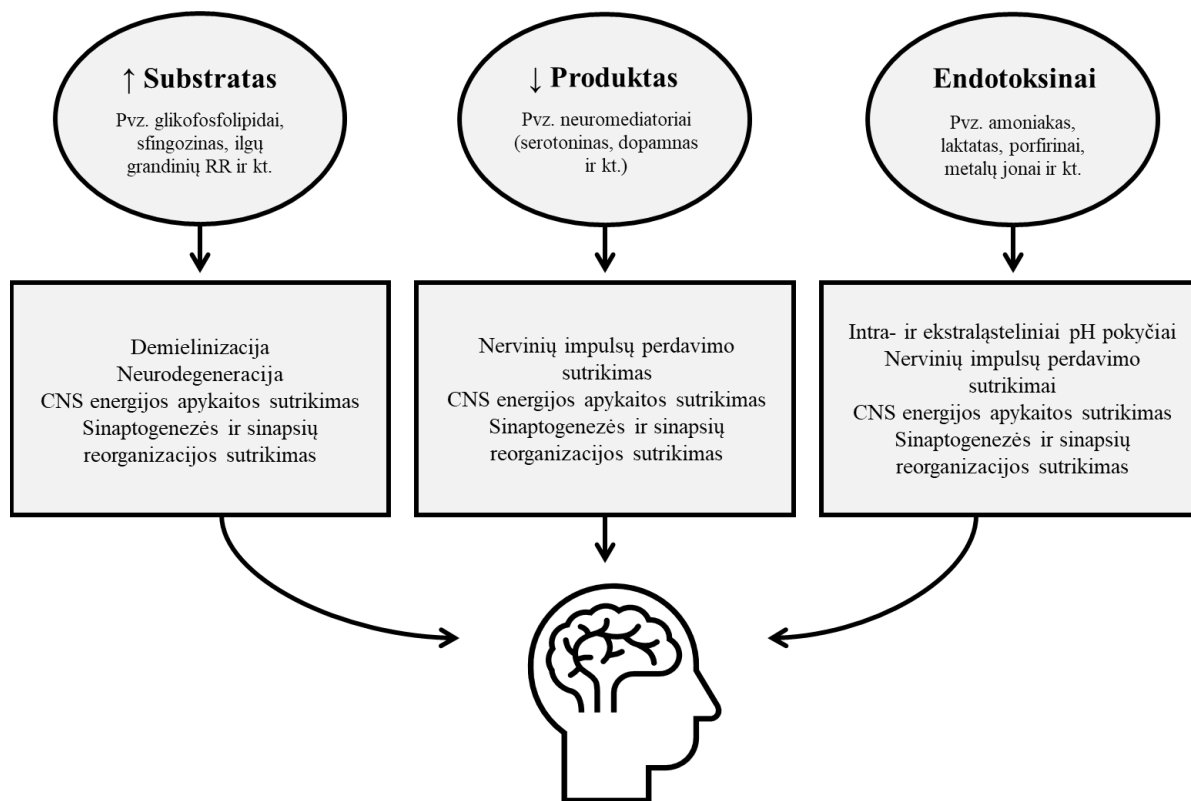
psichiatriniais simptomais (depresija, apatija, dirglumu, demencija, katatonija, delyru ir/ar haliucinacijomis), spastine parapareze ir spinaline ataksija (25). Pacientams, kuriems per greitai sureguliuojama hiponatremija gali pasireikšti osmotinės mielinolizės sindromas – tai yra kraujo ir smegenų barjero pralaidumo sutrikimas, sukiantis vazogeninę edemą, nervinių skaidulų suspaudimą ir mielinolizę. Klinikiniai mielinolizės simptomai yra paralyžius, disfagija, dizartrija ir pseudobulbarinis paralyžius (26). Sutrinkant kepenų funkcijoms, dėl organizme besikaupiančių toksinių metabolitų, pavyzdžiui, amoniakui, pasireiškia įvairūs neuropsichiatriniai sutrikimai (hepatinė encefalopatija). Dauguma atvejų yra susiję su kepenų ciroze ir portine hipertenzija arba portosisteminiais šuntais, tačiau ši būklė gali pasireikšti ir esant ūminiam kepenų nepakankamumui (27). Gliukozės pokyčiai kraujyje taip pat lemia įvairius smegenų pažeidimus. Ūmus gliukozės kiekio sumažėjimas serume gali atsirasti dėl egzogeninio ar endogeninio insulino pertekliaus ir hipoglikemiją sukeliančių vaistų. Dėl to sumažėja ląstelės membranos ATPazės siurblio aktyvumas ir išsiskiria jaudinamieji neuromediatoriai, pavyzdžiui, aspartatas (sukeliama hipoglikeminė encefalopatija). Hiperglikemija pasireiškia nekontroliuojamam cukriniam diabetui ir gali sukelti pamato branduolių ir subtalaminės srities osmosinius sutrikimus (hiperglikeminė encefalopatija) (25).

Įgimtos medžiagų apykaitos ligos yra grupė monogeninių sutrikimų, kurie gali būti paveldimi arba gali atsirasti dėl spontaninių mutacijų. Individualios PMAL yra retos, tačiau kumuliacinis jų dažnis yra 1 iš 2500 gimusiųjų (28). Dauguma PMAL paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, nedidelė jų dalis – autosominiu dominantiniu ar su X chromosoma susijusiu būdu. Dažniausiai PMAL lemia visiška ar dalinė fermento arba nešiklio stoka dėl geno mutacijų arba, rečiau, dėl paveldimų fermentų kofaktorių apykaitos sutrikimų (29). Klinikinę šių ligų simptomatiką lemia dėl angliavandenių, riebalų ar baltymų skaidymo sutrikimų atsirandantis substratų perteklius, produkto stoka, toksinių endogeninių metabolitų kaupimasis (**1 pav.**) ar energijos gamybos sutrikimas, sukiantys vieno ar, dažniausiai, kelių organų ar organų sistemų pažeidimus (29). Neretai PMAL yra susijusios su neuropsichiatriniais simptomais (**2 pav.**) (30,31). Įgimtos ar paveldimos medžiagų apykaitos ligos gali pasireikšti bet kuriame amžiaus tarpsnyje: nuo intrauterinio periodo iki senatvės. Apie 25 % PMAL pasireiškia naujagimystės laikotarpiu (32,33). Suaugusiųjų amžiuje dažniausios PMAL, kurioms pasireiškia neuropsichiatrinė simptomatika, yra fenilketonurija (20,6%), mitochondrijų sutrikimai (14%) ir lizosominės kaupimo ligos (Fabry liga (8,8%), Gaucher liga (4,2 %)). Iš sutrikimų, kurie gali pasireikšti ūmia

medžiagų apykaitos dekompensacija, dažniausi yra šlapalo ciklo sutrikimai, ypač ornitino transkarbamilazės trūkumas (2,2 %). Tačiau nėra tikslių duomenų, kiek PMAL sergančių pacientų buvo diagnozuota ir gydoma vaikystėje, o kiek – suaugus, taip pat tikslus sergamumas PMAL suaugusiųjų populiacijoje vis dar nėra žinomas (34). Vėlyvos pradžios PMAL klinikiniai požymiai, pirmą kartą pasireiškiantys suaugusiojo amžiuje, skiriasi nuo klasikinės ligos eigos būdingos vaikams ir dažniausiai pasireiškia vien tik psichiatriniais ar neurologiniais simptomais (atipine psichoze ar depresija, periferine neuropatija, ataksija ir t.t.) ir todėl yra dažnai neatpažįstamos (7). Iš beveik 1000 žinomų nozologinių ligų vienetų virš 100 PMAL yra veiksmingai gydomos, todėl šių ligų atpažinimas ir diagnostika, bei laiku pradėtas etiopatogenetinis gydymas yra svarbūs paciento gerovei (29).



1 pav. Bendroji PMAL patogenezė: neveikiant fermentui substratas neverčiamas produktu, o substrato perteklius metabolizuojamas iki endotoksinių.



2 pav. Neuropsichiatrinų simptomų išsivystymas esant PMAL.

2.4. Psichozė kaip viena iš paveldimų medžiagų apykaitos ligų išraiškų.

Literatūros paieškai dėl PMAL ir psichozės sąsajų buvo naudota tarptautinė duomenų bazė *Pubmed/Medline*. 2021-10-12 iki 2022-02-11 buvo atlikta literatūros paieška naudojant šiuos raktažodžius: *Psychosis, Hallucinations, Catatonia, Delirium, Schizophrenia ir Inborn errors of metabolism*. Straipsniai buvo atrinkti pagal šiuos kriterijus: i) straipsniai nesenesni nei 10 metų, ii) straipsniai parašyti anglų kalba, iii) straipsniai susiję su psichikos sutrikimais pagal DSM arba TLK kriterijus ir susiję su paveldimu medžiagų apykaitos sutrikimu, iv) straipsniai atitinka literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ar klinikinio tyrimo kriterijus. Iš 79 rezultatų atsirinkta 15 publikacijų, atitinkančių atrankos kriterijus bei nagrinėjamą temą.

Yra žinoma daugiau kaip 1000 paveldimų ligų, kurioms būdingi medžiagų apykaitos sutrikimai. PMAL gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, įvairia klinika, įskaitant ir psichiatrinę išraišką. Psichiatrinis PMAL pasireiškimas gali būti klaidingai priskiriamas pirminiams psichiatriniais susirgimams. Manoma, kad apie 5-6 proc. pacientų, kuriems yra diagnozuojama psichozė, gali sirgti PMAL (8,35), tačiau išsamių epidemiologinių tyrimų šioje srityje nėra atlikta.

Vėlyvosios PMAL formos, kurių pirmieji klinikiniai simptomai pasireiškia suaugus, dažnai neatpažįstamos, todėl tikslus jų paplitimas nežinomas (34). Nagrinėjamos 19 PMAL (**1 lentelė**), kurios turi neabejotiną sąsają su psichoze. Šių retų ligų kumuliacinis dažnis yra įvairus – nuo 1 atvejo 8000 gyventojų iki 1-9 atvejų 1000000 gyventojų per metus, o pasireiškimo amžius varijuoja: tik vaikystėje (nuo kūdikystės iki 18 metų, n=5), tiek vaikystėje, tiek ir suaugusiųjų amžiuje (n=13), tik suaugusiųjų amžiuje (nuo 18 metų iki 70 metų, n=5). Aprašomi psichozės simptomai esant PMAL yra: psichozė panaši į šizofreniją (n=7), ūminiai psichozės epizodai (n=4), regos haliucinacijos (n=4) ir (arba) klausos haliucinacijos (n=3), įvairios haliucinacijos (n=4), kliesdėsiai (n=3), katatonija (n=1), deliras (n=2), mąstymo sutrikimai (n=2), elgesio sutrikimai (n=4), agresyvus, impulsyvus elgesys (n=4) (**3 pav.**).

Horvarth ir kt. (2020) (36) atliktoje klinikinių atvejų apžvalgoje iš viso nustatyta 101 PMAL, kuriomis sergant pasireiškė psichikos sutrikimai. Dvidešimt trys iš jų (24 proc.) buvo susiję su obsesiniu kompulsiniu sutrikimu (OKS), 26 (27,6 %) su kitais nerimo sutrikimais ir elgesio sutrikimais. Psichozė ir autizmo spektro sutrikimai pasireiškė 36 (38 proc. sutrikimų), agresija buvo aprašyta 37 (39 %), o hiperaktyvumas – 33 (35%). Taigi psichozė yra viena dažniausių PMAL psichiatrinė išraiškų. Trakadis ir kt. (2017) (37) atliktoje OMIM paieškoje nustatyti 29 įrašai apie PMAL, kurių ryšys su psichoze yra įrodytas *PubMed* duomenų bazėje. Šis tyrimas taip pat yra didžiausias iki šiol paskelbtas prospektyvinis atrankinis PMAL pacientų, sergančių psichikos sutrikimais, tyrimas. Šiame tyrime buvo analizuojami 2545 suaugusiųjų, sergančių šizofrenija, ir 2545 nesusijusių kontrolinių asmenų viso egzomo sekoskaitos duomenys, saugomi genotipų ir fenotipų duomenų bazės registre. Ieškota retų funkcinių variantų 37 genuose, priskiriamuose 29 PMAL, kurios yra susijusios su psichoze. Statistiškai reikšmingi šansų santykiai ($OR > 1$, $p < .05$), svyruojantys nuo 1,13 iki 1,64, buvo nustatyti genuose, susijusiuose su klevų sirupo šlapime liga, argininemija, HHH (hiperamonemija-hiperornitinemija-homocitrulinurija) sindromu, N-acetilglutamato sintazės trūkumu, Nimano-Piko C tipo liga, metachromatine leukodistrofija, α -manozidoze ir Vilsono liga. Simons ir kt. (2017) (38) atliktoje sisteminėje apžvalgoje vertinamas PMAL pasireiškimas psichiatriniais simptomais vaikų amžiuje. Psichozė, pasireiškianti klausos ar regos haliucinacijomis, paranoidiniais kliesdėsiais ir pervertinimo idėjomis, aprašyta sergant alfa-manozidoze, taip pat esant ir kitoms kaupimo ligoms – vėlyvąja Tay-Sachs liga, Fabry liga, Nimano-Piko C tipo liga. Taip pat psichozė, pasireiškianti jau vaikų amžiuje, būdinga esant mitochondrijų ligoms, ypač kvėpavimo grandinės defektams. Vilsono

ligos, metachromatinės leukodistrofijos bei ūminės porfirijos neuropsichiatrinė išraiška labiau būdinga paauglystėje. Psichozė vaikų amžiuje taip pat aprašyta sergant homocisteino apykaitos sutrikimais.

Įgimtos medžiagų apykaitos ligos, kurios dažniausiai pasireiškia psichiatriniais simptomais, pirmiausia veikia smegenis – tiesiogiai biocheminius kelius CNS arba netiesiogiai atspindėdamos kitų organų funkcijos sutrikimus (39). Medžiagų apykaitos sutrikimai gali sukelti neuropsichiatrinę ligą dėl vėlyvųjų neurologinio vystymosi procesų (pvz. pilkosios medžiagos struktūrinių pokyčių vykstant sinapsių genėjimui arba baltosios medžiagos didėjimo dėl mielinizacijos) sutrikimų arba dėl lėtinio ar ūmaus jaudinamųjų/slopinamųjų, ar monoaminerginių neuromediatorių sistemų sutrikimo (30) (**2 pav.**). Tokie medžiagų apykaitos sutrikimai gali pasireikšti ūmiai – traukuliais ir koma arba lengvais sutrikimais – protarpiniais ir (arba) nežymiais pažinimo, elgesio sutrikimais ir psichikos ligomis, pavyzdžiui, psichozėmis (31). Simptomai gali pasireikšti epizodiškai fizinio ar psichinio streso metu, kai medžiagų apykaitos poreikiai yra didžiausi, arba palaiptai vystytis laikui bėgant ir atspindėti laipsnišką neuropsichiatrinį pablogėjimą (6).

Sedel ir kt. (9) pasiūlė klasifikuoti medžiagų apykaitos ligas į tris grupes pagal psichiatrinį požymių tipą ligos pradžioje. 1-ajai grupei priskiriami ūminiai psichiatriniai požymiai, t. y. ūmūs ir pasikartojantys sumišimo priepuoliai ir elgesio pokyčiai, kartais klaidingai diagnozuojami kaip ūminė psichozė. Šiai grupei priklauso šlapalo ciklo defektai, homocisteino remetilavimo defektai ir porfirijos. 2-ajai grupei priskiriamos ligos su lėtiniais psichikos simptomais, atsirandančiais paauglystėje arba suaugus. Šie psichiatriniai simptomai gali būti pasikartojantys psichozės priepuoliai, lėtinės iliuzijos ar dezorganizuotas elgesys, elgesio ir asmenybės pokyčiai. Tarp šių ligų yra homocistinurija, Vilsono liga, adrenoleukodistrofija ir kai kurios lizosominės kaupimo ligos. 3-ajai grupei būdingas lengvas protinis atsilikimas ir vėlai pasireiškiantys elgesio ar asmenybės pokyčiai. Šiai grupei priklauso homocistinurija, cerebrinė ksantomatozė, neketotinė hiperglicerinemija, monoamino oksidazės A trūkumas, sukcinato semialdehido dehidrogenazės trūkumas.

2.5. Psichozė pasireiškiančių paveldimų medžiagų apykaitos ligų ypatybės.

Atlikus literatūros apžvalgą, aptiktos 24 PMAL, kurios turi sąsają su psichozė, tačiau tik 19 iš jų turėjo neabejotiną sąsają, todėl šioje dalyje plačiau nagrinėjamos 19 PMAL (**1 lentelė**). Detali

santrauka (apimanti visas 24 PMAL) pateikiama priede (**A lentelė** – PMAL susijusių su psichoze paveldėjimas, paplitimas, etiologija, pagrindiniai klinikiniai simptomai, psichiatrinės simptomatikos ypatybės, ištyrimo bei gydymo galimybės. **Žr. priede**).

2.5.1. Aminorūgščių ir vitaminų apykaitos sutrikimai.

Metionino apykaitos sutrikimai, pasireiškiantys homocistinurija dėl cistationo beta sintazės (CBS) ir metilentetrahydrofolato reduktazės (MTHFR) stokos turi aiškių sąsajų su psichiatrinėmis ligomis.

Esant homocistinurijai dėl cistationo beta-sintazės stokos (CBS, MIM #236200), skiriamos keturios psichiatrinų simptomų kategorijos: epizodinė depresija (10 proc.), lėtiniai elgesio sutrikimai (17 proc.), OKS (19 proc.), asmenybės sutrikimai (19 proc.). Agresyvus elgesys būdingas pacientams su protine negalia bei neįautriems gydymui vitaminu B6 (10). Yra nustatyta, jog psichozės simptomai pasireiškia 51 proc. turinčiųjų CBS (10,40). Psichozės dažniausiai pasireiškia dezorganizuotu elgesiu, persekiojimo iliuzijomis, klausos ir regos haliucinacijomis. Po psichozės epizodo gali pasireikšti sąmonės pakitimai, poūmė paraplegija, periferinė neuropatija ir koma (9).

Folatai dalyvauja beveik 100 medžiagų apykaitos reakcijų, o kadangi folatai dalyvauja ir neuromediatorių sintezės kelyje, nepakankamas 5-metilentetrahydrofolato (5-MTHF) kiekis gali sutrikdyti serotonino, noradrenalino ir dopamino sintezę (31).

Homocistinurija dėl metilentetrahydrofolato reduktazės (MTHFR, MIM #236250) stokos paprastai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais tipine neurologine eiga, tačiau yra formų, kurios pasireiškia vaikystėje, paauglystėje ar suaugus, ir joms būdinga protinė regresija, ataksija ir į šizofreniją panaši psichozė (10). Simptomai gali prasidėti ūmiai (pavyzdžiui po operacijų): regos ir (arba) klausos haliucinacijomis, mąstymo sutrikimais ir kliedesiais. Normalaus intelekto MTHFR stoką turinčiam pacientui ligos simptomai gali nepasireikšti net iki penktojo dešimtmečio, o psichiatrinius simptomus (nerimas, depresija, šizofrenijos simptomai) dažniausiai išprovokuoja chirurginės intervencijos (9,10). Taip pat aptiktas stiprus *MTHFR C677T* geno varianto ryšys su vienpoline depresija, šizofrenija ir bipoliniu sutrikimu (41).

Metilmalono acidurija ir homocistinurija (cblC tipas) (MIM #277400) yra vitamino B12 apykaitos sutrikimas. Nors cblC yra laikoma kūdikystėje ar vaikystėje pasireiškiančia liga, kai kuriems asmenims simptomai pasireiškia suaugus. Vėlesnės pradžios atvejais būdinga ūminė neurologinė dekompensacija, pažintinių funkcijų sutrikimas, sumišimas, demencija, delyras,

ekstrapiramidiniai simptomai, drebulys, net jei vitamino B12 kiekis normalus ir nėra megaloblastinės anemijos (42,43). Ligos patogenezę lemia metilinimo reakcijų sulėtėjimas dėl sutrikusio homocisteino remetilinimo į metioniną ir dėl to S-adenozilmetionino stoka. Mielino baltymo metilinimo sutrikimas lemia demielinizaciją (43).

2.5.2. Šlapalo ciklo sutrikimai.

Šlapalo ciklo sutrikimai apima įvairių šlapalo cikle dalyvaujančių fermentų stoką, lemiančią hiperamonemiją bei skirtingą klinikinę išraišką priklausomai nuo fermento trūkumo laipsnio (29). Badavimo, infekcijos, gimdymo, operacijos ar masyvios traumos sukėltoje katabolinėje medžiagų apykaitos fazėje metabolizuojama daug baltymų. Šis perteklinis baltymų metabolizmas viršija šlapalo ciklo pajėgumą, jei yra fermento stoka, ir organizme ima kauptis amoniakas. Smegenyse amoniakas daro tiesioginį toksinį poveikį neurotransmisijai ir lemia dalį neurologinės simptomatikos. Be to, astrocitinė glutamino sintetazė amoniaką ir glutamatą paverčia glutaminu, kuris savo ruožtu veikia kaip osmolitas ir didina smegenų tūrį (44). Toks ūmus amoniako ir jo toksinių metabolitų poveikis sukelia intrakranijinę hipertenziją, kuri savo ruožtu gali sukelti komą, smegenų kamieno strigimą ir net paciento mirtį (45). Jei amoniako kiekis didėja lėtai, smegenyse didėja triptofano, serotonino pirmtako, kiekis. Padidėjusi serotonino gamyba gali prisidėti prie elgesio sutrikimų, migrenos, galvos skausmų ir smegenų kraujotakos pokyčių (44). Esant dalinei fermentų stokai, ligos simptomai gali pasireikšti tik vėlyvoje vaikystėje ar suaugus (dažniausiai 13-48 metų) (10). Vėlyvos pradžios šlapalo ciklo sutrikimai gali pasireikšti elgesio sutrikimais bei haliucinacijomis, kartu su organiniais požymiais (vėmimu) (10,46). Anoreksija, atipinė depresija, psichozė, sumišimas gali pasireikšti prieš diagnozuojant šią PMAL vyresniame amžiuje (10). Taip pat yra nustatyta, jog kortikosteroidai ir valproinė rūgštis papildomai skatindami baltymų skaldymą, didina amoniako kiekį kraujyje ir sustiprina psichozės simptomus esant šlapalo ciklo sutrikimams (46). Todėl rekomenduojama apsvarstyti galimybę atlikti šlapalo ciklo sutrikimų diagnostiką bet kuriame amžiuje esant ūmiam ar protarpiniam neurologiniam pablogėjimui arba psichiatrinei patologijai, ypač greta esant ūmiam kepenų nepakankamumui ar intoksikacijai (46).

2.5.3. Porfirijos.

Porfirijos yra grupė sutrikimų, kuriuos sukelia vieno iš hemo biosintezės kelio fermentų trūkumas. Dėl fermentų trūkumo kepenyse arba kaulų čiulpuose kaupiasi porfirinai ir (arba) jų pirmtakai – delta-aminolevulino rūgštis ir porfobilinogenas. Neurologinius požymius sukelia

neurotoksinis šių pirmtakų poveikis. Nustatyta, jog psichozės simptomai pasireiškia 24-70 proc. sergančiųjų ūmia porfirija (46). Dažniausi psichiatriniai simptomai yra delyras, psichozė bei depresija, 40 proc. asmenų delyras pasieškia kartu su haliucinacijomis (10). Taip pat literatūroje yra aprašytų atvejų su disforija, emocinių labilumu, agresija, kartu su pilvo, galvos skausmais, ankstyva anoreksija, psichozės epizodais be organinių simptomų, kognityvinių funkcijų silpnėjimu, regos haliucinacijomis, paranoidine simptomatika. Yra nuomonių, jog dažnai psichozės epizodas esant ūmiai porfirijai būna daugiafaktorinis, prie to prisideda ir vaistų poveikis (pvz., opioidų sukelta sedacija ir dezorientacija) bei metabolinis poveikis, pvz., natrio koncentracijos serume pokyčiai, todėl paranoja ir haliucinacijos nėra dažna tikroji porfirijos išraiška (36). Tačiau svarbu pabrėžti, jog ūminė intermituojanti porfirija (MIM #176000) gali pasireikšti vien tik psichozė metu (37). Kas mėnesį menstruacinio ciklo liuteininės fazės metu porfirija sergantioms moterims pasireiškiantys priepuoliai gali lemti cikloidinės psichozės diagnozę. Daugelis psichotropinių vaistų gali sukelti arba sustiprinti psichiatrinis simptomus pacientams, sergantiems ūmia porfirija, todėl diagnozuojama lėtinė psichiatrinė liga su atsparumu gydymui (37,47).

2.5.4. Metalų (geležies, vario) kaupimo ligos.

Vilsono liga (VL, MIM #277900), yra kaupimo liga, kai varis yra kaupiamas kepenyse, smegenyse, inkstuose ir skeleto sistemoje dėl sumažėjusio išsiskyrimo su tulžimi. Ši PMAL paprastai pasireiškia nuo 10 iki 20 metų amžiaus, tačiau kai kuriais atvejais gali išlikti nenustatyta iki 40 metų (37). VL būdingos keturios pagrindinės psichiatrinis simptomų grupės: nuotaikos ir afektiniai pokyčiai, elgesio ir asmenybės pokyčiai, psichozė ir kognityviniai sutrikimai. Asmenybės pokyčiai labai dažni (ypač dirglumas ir agresija). Nuotaikos sutrikimas, apimantis ir depresiją, ir maniją, yra dažniausia neuropsichiatrinė ligos išraiška. Psichozė, kliesinės būsenos ir katatonija, nors ir rečiau pasitaikančios sergant VL, gali būti sunkios eigos. Į šizofreniją panašūs simptomai pasireiškia iki 10 % pacientų. Kliesiai sergant VL pasitaiko retai, tačiau pastaruoju metu aprašyta nemažai psichozės atvejų, atitinkančių kliesinio sutrikimo kriterijus (10). Psichiatriniai simptomai gali pasireikšti ankstyvosiose ligos stadijose. Manoma, kad pusei pacientų pasireiškia psichikos sutrikimų, o maždaug 20 % pacientų neturi jokių organinių simptomų (46). Taigi svarbu pabrėžti, jog nors psichozė ir nėra dažniausia VL psichiatrinė išraiška, tačiau nemažai daliai pacientų iš pradžių pasireiškia psichiatrinė simptomatika (10,37), o tai gali lemti uždelstą VL diagnozavimą.

Neurodegeneraciją, susijusią su pantotenato kinaze (MIM #234200), lemia geležies kaupimasis CNS bei aksonuose. Šis sutrikimas pasireiškia ekstrapiramidiniais judesiais, parkinsonizmu, progresuojančia distonija bei dizartrijsa. Pasireiškimo amžius varijuoja nuo vaikystės iki suaugusiojo amžiaus (37). Maždaug 25 proc. pacientų turi „netipinį“ pasireiškimą su vėlesne pradžia, kuriam būdingi ryškūs kalbos defektai, psichikos sutrikimai, liga progresuoja palaipsniui. Iki 50 proc. šių pacientų gali pasireikšti psichikos sutrikimai (48). Kai kuriais atvejais psichozė gali būti pagrindinis ligos požymis, todėl pacientams iš pradžių diagnozuojama šizofrenija. Šie simptomai pagerėja po gydymo atipiniais antipsichotikais (49).

Neuroferitinopatija (MIM #606159) taip pat yra geležies kaupimo CNS sutrikimas, kuris lemia tokius simptomus kaip ekstrapiramidiniai judesiai, parkinsonizmas, distonija, choreoatetozė. Šio sutrikimo tipinis pasireiškimo amžius yra apie 50 metus (37). Yra nustatyta, jog sergant neuroferitinopatija psichozė gali pasireikšti daugelį metų prieš pasireiškiant kitiems požymiams. Būdinga epizodinė psichozė, kai kuriais atvejais ūminė psichozė yra vienintelis pasireiškiantis požymis (50).

Paveldimoji amiloidozė (MIM #105210) yra progresuojanti sensomotorinė ir autonominė neuropatija. Liga paprastai pasireiškia trečiajame-penktajame dešimtmetyje arba vėliau sensorine neuropatija, kuri paprastai prasideda apatinėse galūnėse parestezijomis ir pėdų hipestezija, o po kelerių metų – motorine neuropatija (37). Vienas iš paveldimosios amilodozės tipų – leptomeninginė amiloidozė, pasireiškia CNS požymiais ir simptomais. Šiam tipui būdingi praeinantys židiniai neurologiniai epizodai, demencija, psichozė, regos sutrikimai, galvos skausmas, traukuliai, motorinė parėzė, ataksija, mielopatija, hidrocefalija arba intrakranijinis kraujavimas (51).

2.5.5. Lipidų kaupimo ligos.

Cerebrotendinė ksantomatozė (CTK, MIM #257220) yra cholesterolio apykaitos sutrikimo nulemta kaupimo liga, kai šalutinis cholesterolio apykaitos produktas cholestanolis yra kaupiamas įvairiuose vidaus organuose. Nors dažniausiai ši PMAL pasireiškia vaikystėje sunkia ir progresuojančia eiga, yra aprašytų suaugusiųjų amžiuje pasireiškiančios CTK atvejų. Suaugusiųjų amžiuje prasidedančiai CTK būdinga neurologinė disfunkcija kartu su psichiatriniais simptomais. Kai kuriems pacientams diagnozė buvo nustatyta pavėluotai, kadangi pirmoji CTK išraiška buvo į šizofreniją panašūs simptomai (52). Aprašyti ūminiai psichozės epizodai, tačiau dauguma psichiatrinį simptomų yra nespecifiniai ir pasireiškia vaikystėje ir (arba) paauglystėje (10).

Literatūroje yra aprašyti atvejai su į šizofreniją panašias simptomais, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimais, nuotaikos sutrikimais, intelektine negalia, kognityvinių funkcijų blogėjimu.

Nimano-Piko C tipo ligą (NPC, MIM #257220) lemia cholesterolio, sfingolipidų ir sfingozino pernešimo į ląstelę sutrikimai. Įvairūs lipidai kaupiasi kepenyse, blužnyje bei smegenyse ir sukelia NPC ligai būdingus simptomus. Nors tradiciškai laikoma, kad ši liga pasireiškia sunkiais neurologiniais ir sisteminiais požymiais vaikams, aptinkama vis daugiau pacientų, kuriems liga neuropsichiatriniais požymiais pasireiškė paauglystėje ar suaugus. Psichikos sutrikimai, dažniausiai psichozė, gali pasireikšti 45 % paauglių ar suaugusiųjų NPC pacientų ir gali būti vienintelis pasireiškimas kelerius metus (30,37). Kartais NPC diagnozė gali būti nenustatoma iki 10 metų nuo psichiatrinų simptomų pasireiškimo (52).

2.5.6. Lizosominės kaupimo ligos.

Maždaug 2/3 pacientų, sergančių lizosominėmis ligomis, patiria neurodegeneracinių komplikacijų (30). Lizosomos atlieka pagrindinį vaidmenį autofagijos, energijos apykaitos ir membranų dinamikos srityse. Metaboliškai aktyviose, bet ilgai gyvuojančiose nervinėse ląstelėse lizosomų funkcijų sutrikimai gali lemti ryškius psichikos sutrikimus, kai kuriais atvejais neatskiriamus nuo klasikinės šizofrenijos (30,53).

Metachromatinė leukodistrofija (MLD; #250100) yra lizosominė kaupimo liga lemianti neurodegeneraciją bei progresuojančius neurologinius simptomus. Vaikystėje pasireiškiančiai formai būdinga progresuojantys eisenos sutrikimai, hipotonija, periferinė neuropatija, visų keturių galūnių spastiškumas, regos nervo atrofija, smegenėlių ataksija (vadinamoji „motorinė forma“) (7). Ši liga taip pat turi ir „psichiatrinę formą“, kuriai būdingi į psichozę panašūs požymiai (imituoja šizofreniją) bei kognityvinių funkcijų pablogėjimas. Vėlyvosios MLD formos dažnai pasireiškia psichoze kaip pirmuoju simptomu, todėl tokiems pacientams klaidingai diagnozuojama šizofrenija (37). Nustatyta, jog 53 % pacientų, kuriems MLD diagnozuota paauglystėje arba suaugus, pasireiškė psichoze (54). Suaugusiems sergantiems MLD į šizofreniją panaši psichozė pasitaiko 25-40 % atvejų (30).

GM2 gangliozidozė (Tay-Sachs, MIM #272800) yra heksozaminidazės A stokos nulemtas GM2 gangliozidų kaupimasis smegenyse. Ši liga turi ankstyvąją ir vėlyvąją formas. Vėlyvoji forma pasireiškia suaugusiųjų amžiuje, apatinio motoneurono liga, dizartrija, distonija bei smegenėlių ataksija (7). Psichozė pasireiškia 30-50 % suaugusių pacientų ir gali būti vienintelis

kelerius metus pasireiškiantis požymis. Horvath ir kt. 2020 metais atliktame tyrime psichozės (dažnai primenančios hebefreninę, t. y. dezorganizuotą/deficitinę šizofreniją) ir nuotaikos svyravimų epizodai 85 % atvejų nustatyti prieš 8-10 metų iki pagrindinės ligos diagnozės nustatymo (36). GM2 gangliozidozei būdingi ūminiai psichozės epizodai, taip pat aprašyta daug piktybinio neuroleptinio sindromo atvejų. Benzodiazepinai gali pagerinti šių pacientų psichikos ir neurologinius sutrikimus (55).

Alfa-manozidozė (MIM #248500) yra lizosominė kaupimo liga dėl alfa-D-manozidazės trūkumo. Šis sutrikimas pasireiškia lengva-vidutine intelekto negalia, progresuojančiu klausos praradimu, pasikartojančiomis infekcijomis, grubiais bruožais, skeleto anomalijomis, progresuojančia neurologine simptomatika (regos praradimas, smegenėlių ataksija, piramidiniai simptomai) (37). Dažniausiai tokia išraiška būdinga ankstyvos pradžios ligos formai, tačiau galima ir vėlyvos pradžios alfa-manozidozė. Šiai formai būdingi vėlyvojo brendimo ir ankstyvosios paauglystės laikotarpiu pasireiškiantys psichozės, sumišimo, smegenėlių ataksijos, užpakalinės leukoencefalopatijos epizodai (7). Šie epizodai gali paveikti iki 25 % alfa-manozidoze sergančių pacientų ir paprastai trunka 3-12 savaitių, po kurių būna mieguistumo laikotarpis ir astenija (56).

Suaugusiųjų neuronų ceroidinė lipofuscinozė (Kufo liga, MIM #162350) tai progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdinga smegenyse ir kituose audiniuose besikaupiančios viduląstelinės lipopigmentinės sankaupos, sukeliančios įvairią kliniką – progresuojančią demenciją, ataksiją, dizartriją, vėlyvuosius piramidinius ir ekstrapiramidinius simptomus. Šiai ligai būdingi du tipai: A tipas – būdinga progresuojanti miokloninė epilepsija, B tipas – elgesio sutrikimai, depresija, klausos ir regos haliucinacijos. Simptomų pasireiškimo pradžia yra virš 30 metų (37).

2.5.7. Peroksisomų apykaitos sutrikimai.

Su X chromosoma susijusi adrenoleukodistrofija (MIM #300100) yra peroksisominės beta oksidacijos defektas, kuris lemia sočiųjų labai ilgų grandinių riebalų rūgščių kaupimąsi visuose organizmo audiniuose. Priklausomai nuo šio medžiagų apykaitos sutrikimo potipio, pagrindiniai simptomai yra motorinių ar kognityvinių funkcijų pablogėjimas arba elgesio sutrikimai, kurie galiausiai baigiasi decerebracine būkle ir mirtimi po labai įvairios ligos eigos ir trukmės. Ši adrenoleukodistrofija gali pasireikšti tiek vaikystėje, tiek suaugusiųjų amžiuje. Suaugusiesiems pasireiškianti forma gali būti su vyraujančiais psichikos simptomais (37). Daugeliui suaugusiųjų

pacientų psichikos požymiai pasireiškė daugelį metų iki pasireiškiant motoriniams požymiams (57). Dažniausia psichiatrinė išraiška yra manija arba ūminiai psichozės epizodai (37).

Lafora liga (MIM #254780) yra progresuojanti neurodegeneracija dėl nenormaliai išsišakojusių glikogeno molekulių (Lafora kūnelių) kaupimosi smegenyse. Tipinė šios ligos pradžia yra 14-20 metais. Šiam sutrikimui būdinga epilepsija, generalizuoti traukuliai, polimioklonusas, demencija, progresuojantis neurologinis pakenkimas, smegenėlių ataksija, dizartrijs, regos haliucinacijos (37). Taip pat šiai ligai būdingas progresuojantis pažintinių funkcijų blogėjimas, kuris baigiasi gilia demencija arba vegetacine būkle praėjus maždaug 10 metų nuo simptomų pradžios (58). Psichozė, prasidedanti paauglystėje, būna kartu su regos haliucinacijomis, galvos skausmu, dizartrijs, ataksija, miokloniniais trūkčiojimais, kognityviniais sutrikimais (58).

2.5.8. Angliavandenių apykaitos sutrikimai.

Cukrinis diabetas su optinio nervo atrofija ir kurtumu (Volframo sindromas, MIM #222300, #598500, #604928) tai vaikystėje pasireiškiantis sunkus progresuojantis, neurodegeneracinis, endokrininis sutrikimas. Volframo sindromui būdinga pradžia iki 15 metų amžiaus (37). Kartu su tipiniais klinikiniais simptomais daugiau nei pusei pacientų gali pasireikšti ir depresija bei psichozės epizodai (59,60).

2.5.9. Energijos apykaitos ir mitochondriniai sutrikimai.

Manoma, kad ne tik energijos gamybos sutrikimas, bet ir baltosios medžiagos pokyčiai (stebimi 90 proc. visų mitochondrinėmis ligomis sergančiųjų), sutrikdydami jungtis tarp atskirų smegenų sričių atsakingų už emocijas, elgesį ir mąstymą, lemia psichiatrinius simptomus mitochondrinėmis ligomis sergantiems pacientams. Progresuojant mitochondrinėms ligoms, pirmiausia gali pasireikšti psichiatriniai simptomai (psichozė, nerimas, nuotaikos sutrikimai) dar iki atsirandant pažeidimų kituose organuose (hepatomegalija, širdies raumens ir skeleto raumenų pažeidimai, diabetas ir t.t.). Iš visų mitochondropatijų lemiančių psichiatrinius simptomus, 52 proc. sudaro MELAS mutacijos (61). Mitochondrinė encefalomiopatija su laktacidoze ir smegenų infarkto epizodais (MELAS, MIM #540000) pasireiškia multisistemiškai: epilepsija, miopatija, distonija, ataksija, polineuropatija, klausos ir regos praradimu. Taip pat MELAS būdinga CNS disfunkcija, elgesio, pažinimo, motorikos sutrikimai, autizmas. Paprastai šis medžiagų apykaitos sutrikimas pasireiškia iki 20 metų, bet gali pasireikšti bet kuriame amžiuje (37). Tipiniai

psichiatriniai simptomai esant MELAS yra depresija, nerimas, psichozė, bipolinis sutrikimas, demencija, autizmo spektro sutrikimai ir retai elgesio sutrikimai. Pacientų, sergančių mitochondrijų sutrikimais, psichiatriniai simptomai gali būti atsparūs gydymui arba net pablogėti vartojant priešpsichozinius vaistus (62).

2.5.10. Neuromediatorių apykaitos sutrikimai.

Sukcinato-semialdehido dehidrogenzės stoka (MIM #271980) tai gama-aminosviesto rūgšties (GABA) apykaitos sutrikimas, kuriam būdingas vystymosi atsilikimas, traukuliai, hipotonija, ataksija. Kūdikiams, sergantiems šiuo sutrikimu, paprastai pasireiškia lėtai progresuojanti arba statinė encefalopatija, hipotonija, hiporefleksija, ataksija, vėluojantis motorikos ir kalbos vystymasis, epilepsija. Šios PMAL psichozės simptomai būdingi apie 13 proc. paauglių ir suaugusiųjų. Dažnai kartu pasireiškia intelekto sutrikimai, psichikos sutrikimai (t. y. dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimai bei agresija ankstyvoje vaikystėje, obsesinis-kompulsinis sutrikimas ir nerimas paauglystėje bei suaugus) ir miego sutrikimai. Hiperkinezinis elgesys, savižala ir haliucinacijos būdingi pusei visų atvejų (37).

1 lentelė. PMAL, galinčių pasireikšti psichoze, dažnis, pasireiškimo amžius, ypatybės ir gydymo galimybės.

PMAL	Dažnis	Pasireiškimo amžius*	Psichiatrinės ypatybės	Pastabos	Pagrindinės ligos gydymas	Šaltiniai
Cistationo sintazės stoka (MIM #236200)	Nuo 1/58000 iki 1/1000000	V/S	IN ES OKS Psichozė panaši į šizofreniją		Yra	(8–10,37,38,46)
Metilentetrahidrofolato reduktazės stoka (MIM #236250)	Nežinoma	V/S	Klausos ir (arba) regos haliucinacijos MS Kliedesiai Psichozė panaši į šizofreniją	Epizodai gali būti išprovokuojami dėl chirurginės intervencijos.	Yra	(8–10,38,46)
Šlapalo ciklo sutrikimai	1/8000	V/S	ES Halucinacijos Atipinė depresija Psichozė Sumišimas	Vėlyvos pradžios forma pasireiškia organiniais požymiais (vėmimas, anoreksija) kartu su psichiatriniais arba tik psichiatriniais simptomais dar prieš diagnozuojant ligą. Katabolinė būklė, apkrova baltymais ar	Yra	(8,10,37,38,46)

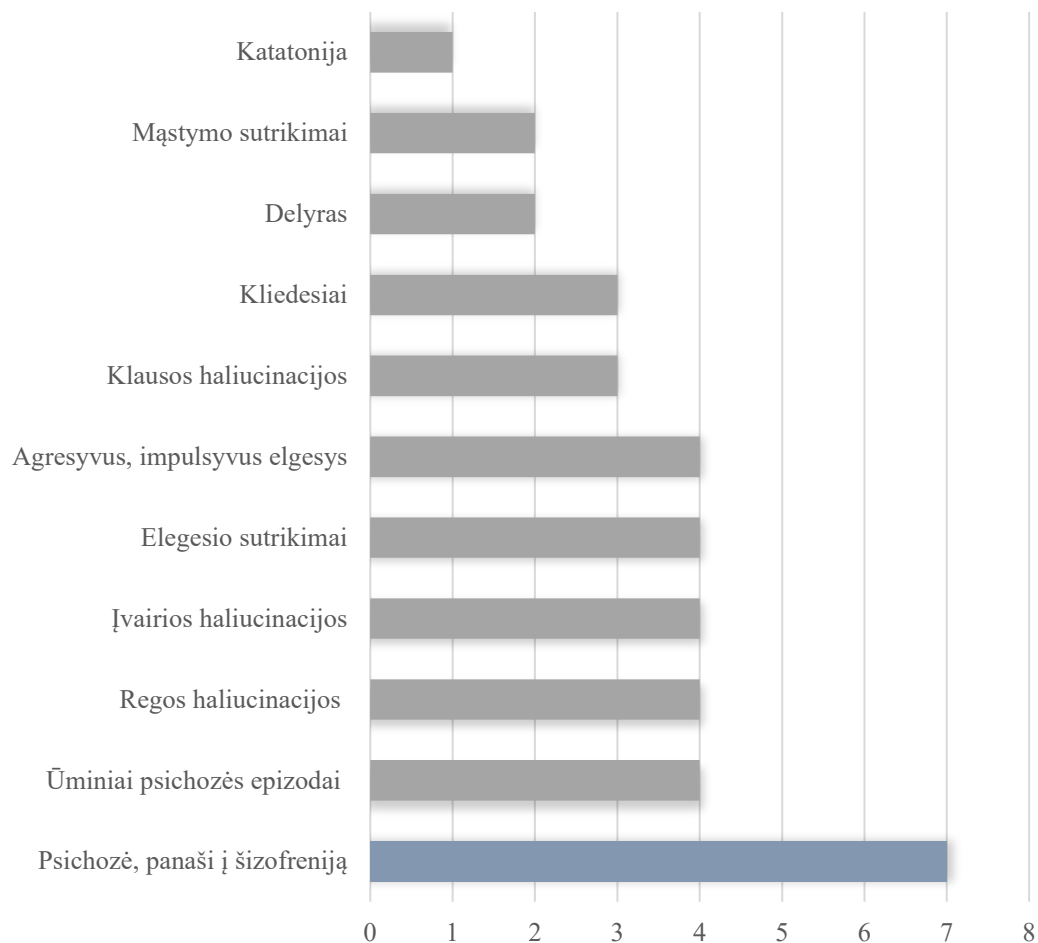
				kortikosteroidų ir valproinės rūgšties vartojimas sustiprina psichozės simptomus.		
Ūmi intermituojanti porfirija (MIM #176000)	0,54/100000	S	Psichozė panaši į šizofreniją Kliedesiai Haliucinacijos Katatonija MS NS ES (agresyvus, impulsyvus elgesys) Nerimas, nerimastingumas Nemiga	Daugelis psichotropinių vaistų gali sukelti arba sustiprinti psichiatrinis simptomus, diagnozuojama lėtinė psichiatrinė liga su atsparumu gydymui.	Yra	(8,10,37,38,63)
Vilsono liga (MIM #277900)	6/100000 arba 1/30000	V/S	Psichozė panaši į šizofreniją Haliucinacijos NS AS IN (kognityvinių funkcijų sutrikimas)	Neuroleptikai gali sukelti ūmų progresuojantį sindromą su akinezija ir rigidiškumu.	Yra	(8,37,38,46,63)
Nimano-Piko C tipo liga (MIM #257220)	1/150000 - 1/120000	V/S	Psichozė panaši į šizofreniją ASS Regos haliucinacijos Frontalinis sindromas	Diagnozė gali būti nenustatoma iki 10 metų nuo psichozės pradžios.	Yra	(8,10,37,38,46,63)
Metilmalono acidurija ir homocisteinurija (cblC tipo) (MIM #277400)	1/50000	V/S	Ūminė neurologinė dekompensacija IN (pažintinių funkcijų sutrikimas) Sumišimas Demencija Delyras	Psichiatrinė išraiška būdinga vėlesnės pradžios atvejais.	Yra	(37)
Hartnupo liga (MIM #234500)	1/30000	V	Nerimas Emocinis nestabilumas Kliedesiai Haliucinacijos		Yra	(37)
Metachromatinė leukodistrofija (MIM #156310 #249900 #250100)	1-9 / 1 000 000	V/S	Psichozė panaši į šizofreniją	Vėlyvosios formos dažnai pasireiškia psichoze kaip pirmuoju simptomu, todėl klaidingai diagnozuojama šizofrenija.	Nėra	(7,37)
GM2 gangliozidozė (Tay-Sachs MIM #272800)	1/130 000	V/S	Psichozė primenanti dezorganizuotą/deficitinę šizofreniją Nuotaikos svyravimų epizodai PNS	Suaugusiųjų forma gali pasireikšti psichoze (psichozės ir nuotaikos svyravimų epizodai nustatyti 8-10 metų iki pagrindinės	Nėra	(7,36-38)

				ligos diagnozės nustatymo).		
Alfa-manozidozė (MIM #248500)	1/500000	V	Psichozės epizodai Sumišimas	Vėlyvojo brendimo ir ankstyvosios paauglystės laikotarpiu gali pasireikšti pasikartojantys sumišimo ir psichozės epizodai, trunkantys 3-12 savaičių, po kurių būna mieguistumo laikotarpis ir astenija. Psichozė gali būti pagrindinis ligos požymis kelerius metus.	Nėra	(7,37,38)
Suaugusiųjų neuronų ceroidinė - lipofuscinozė (Kufo liga, MIM #162350)	Nežinoma	S	ES Depresija Klausos ir regos haliucinacijos		Nėra	(37)
Su X chromosoma susijusi adrenoleukodistrofija (MIM #300100)	1-9 / 1 000 000	V/S	Manija Ūminiai psichozės epizodai	Daugeliui suaugusių pacientų psichikos sutrikimai pasireiškė iki motorinių funkcijų pablogėjimo.	Yra	(37)
Neurodegeneracija susijusi su pantotenato kinaze (MIM #234200)	1-2/1000000	V/S	Psichozė	Kai kuriais atvejais psichozė gali būti pagrindinis vėlyvos pradžios ligos požymis. Psichozės simptomai pagerėja po gydymo atipiniais antipsichotikais.	Nėra	(37), (48), (49)
Neuroferitinopatija (MIM #606159)	<1/1000000	S	Epizodinė psichozė	Psichozė gali pasireikšti daugelį metų prieš pasireiškiant kitiems požymiams. Ūmi epizodinė psichozė gali būti vienintelis požymis.	Nėra	(37), (50)
Lafora liga (MIM #254780)	1/1000000	V/S	Psichozė Regos haliucinacijos (kartu su galvos skausmu, dizartrijsa, ataksija, miokloniniais trūkčiojimais, mokymosi sunkumais)		Nėra	(37)
MELAS (MIM #540000)	1/10000	V/S	Apetito praradimas Depresija Nerimas Psichozė Bipolinis sutrikimas Demencija ASS ES	Psichiatriniai simptomai gali būti atsparūs gydymui arba net pablogėti vartojant psichotropinius vaistus.	Yra	(37)

Cukrinis diabetas su optinio nervo atrofija ir kurtumu (Volframo sindromas, MIM #222300 598500 604928)	1/770000	V	Depresija Psichozės epizodai	Nėra	(37,60)
Sukcinato semialdehido dehidrogenzės stoka (MIM #271980)	Nežinoma	V/S	IN, ADHD, ES (agresija ankstyvoje vaikystėje), OKS ir nerimas paauglystėje bei suaugus Miego sutrikimai Hiperkinezinis elgesys Savižala Haliucinacijos	Yra	(37)

*ADHD - dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas, AS - asmenybės sutrikimai, ASS - autizmo spektro sutrikimai, ES - elgesio sutrikimai, IN - intelekto negalia, MS - mąstymo sutrikimai, NS - nuotikos sutrikimai, OKS - obsesinis kompulsinis sutrikimas, PNS - piktybinis neuroleptinis sindromas. *Galimas pasireiškimo amžius: V – vaikystėje; S – suaugusiojo amžiuje; V/S – ir vaikystėje, ir suaugusiojo amžiuje.*

Psichoze, kaip pirmu sindromu, dažniausiai pasireiškia vėlyvosios PMAL formos - iki PMAL diagnozės nustatymo gali dominuoti tik psichozės simptomai, o medžiagų apykaitos sutrikimai išryškėja ženkliai vėliau. Kiekvienai būklei gali būti būdingi ir specifiniai simptomai, pavyzdžiui, pilvo skausmas, periferinė neuropatija (porfirija), kepenų funkcijos sutrikimas, gelta, splenomegalija (Vilsono liga arba Niemann-Pick liga), ataksija, supranuklearinis žvilgsnio paralyžius (Niemann-Pick liga), jaunatvinė katarakta, traukuliai (cerebrotendinė ksantomatozė), regos sutrikimai (homocisteino apykaitos sutrikimai) arba skeleto anomalijos (cistationino beta-sintazės trūkumas). Klinikiniai požymiai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, yra netipiškas arba vėluojantis vystymasis (hipotonija, dismorfija, mikrocefalija ir intelekto sutrikimas/pažinimo funkcijų pablogėjimas), augimo sulėtėjimas, virškinimo trakto požymiai arba katatonija. Skiriant antipsichozinį gydymą žmonėms, sergantiems PMAL, yra padidėjusi vaistų nepageidaujamų reakcijų bei atsparumo antipsichoziniam gydymui rizika. Beveik pusė su psichoze susijusių PMAL gali būti gydomos etiopatogenetiškai.



3 pav. Psichozės simptomai esant PMAL gali imituoti šizofreniją.

Literatūroje aprašomi psichozės simptomai esant PMAL yra: psichozė panaši į šizofreniją (n=7), ūminiai psichozės epizodai (n=4), regos haliucinacijos (n=4) ir (arba) klausos haliucinacijos (n=3), įvairios haliucinacijos (n=4), elgesio sutrikimai (n=4), agresyvus, impulsyvus elgesys (n=4), klledesiai (n=3), mąstymo sutrikimai (n=2), delyras (n=2), katatonija (n=1).

3. DISKUSIJA

Šiame darbe apžvelgiamos labai skirtingo pobūdžio publikacijos (literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos, atvejų analizės ir pan.), nagrinėjančios įvairias PMAL, kurios gali pasireikšti psichoze įvairiame amžiuje. Apie trečdalis visų žinomų PMAL pasireiškia naujagimystėje, tačiau kokį procentą psichozių sudaro vėlyvosios PMAL formos, kurių pirmieji simptomai pasireiškia suaugus, nėra žinoma, kadangi PMAL dažnai yra neatpažįstamos. Taip pat šioje literatūros

apžvalgoje nagrinėjama tik dalis PMAL, kurios yra susijusios su psichoze. Vienas iš pagrindinių sunkumų, susijusių su PMAL ir psichozės sąsajomis, yra priežastinio ryšio ar komorbidiškumo nustatymas. Psichozė, esant PMAL, gali būti daugiakartinė. Ją gali lemti tiek pati PMAL dėl neskaldomo substrato ir neurotoksinių tarpinių produktų kaupimosi, sutrikusios CNS raidos ir neuromediatorių sintezės, tiek vartojami vaistai, kurie sutrikdo normalų metabolizmą. Taip pat, kadangi psichozės paplitimo rodikliai populiacijoje yra 1-4%, o PMAL pasireiškiančios psichiatriniais simptomais sudaro nedidelę dalį visų psichozės priežasčių (manoma, jog iki 5-6 proc.), psichozės ryšį su PMAL gali būti sunku laikyti itin reikšmingu. Deja, dėl nepakankamos diagnostikos patikimų duomenų, kiek visų psichozės priežasčių gali sudaryti PMAL, nėra. Tiksliausiai ir patikimiausiai psichozės sąsajas su PMAL ir PMAL dažnį tarp visų psichozės atveju parodytų prospektyviniai didesnių imčių kontroliuojami tyrimai, kuriuose būtų atliekama PMAL diagnostika pacientams su atipine psichoze bei vertinama PMAL rizika atipinės psichozės atveju.

Tikslus PMAL ir psichozės sąsajų nustatymas galėtų padėti vertinant pacientus su atipiniais psichiatriniais simptomais, kadangi dalis progresuojančių, susijusių su negrįžtamais neurologiniais pažeidimais, komplikacijomis ir/ar lemiančių mirtį PMAL gali būti veiksmingai gydomos. Gydomų įgimtų medžiagų apykaitos ligų nustatymas ankstyvuojant psichiatrinės ligos etapui pacientui gali sumažinti emocinį stresą, pažinimo sutrikimus ir raidos sulėtėjimą. Etiopatogenetinis PMAL gydymas užkirstų kelią neigiamam neveiksmingo gydymo poveikiui ir sumažintų paciento stigmatizavimą. Psichozės ir PMAL ryšio nustatymas gali padėti atskleisti galimas neurobiologines šizofrenijos ištakas.

Klinikinėje praktikoje psichiatrai gali būti sunku atpažinti PMAL lemiančią organinę psichozę bei per brangu tirti pacientą dėl visų įmanomų antrinių psichozės priežasčių. Nors vis dar nėra visuotinai patvirtinto algoritmo, padedančio diferencijuoti organinės psichozės priežastis, keletas autorių siūlo savo diagnostinius įrankius ar požymių rinkinius, kurie padėtų atskirti organines psichozės priežastis.

Pavyzdžiui, Herrera ir kt. (46) pateikiamos rekomendacijos kaip įtarti organinę (galimai PMAL sukeltą) psichozę: atsparumas gydymui antipsichotikais, paradoksalus atsakas į antipsichotikus, sunkus neurologinis nepageidaujamas poveikis po kurio nors antipsichotiko vartojimo (akinezija, distonija, dizartrijsa, ataksija, konvulsijos, katatonija, sąmonės sutrikimas ir koma), greita psichikos sutrikimų pradžia pacientams, kuriems anksčiau buvo traukulių ar sulėtėjusi raida, ankstyva psichikos simptomų pradžia kartu su protiniu atsilikimu ar

progresuojančiu pažinimo sutrikimu vaikams, kurių ankstesnė raida buvo normali, netipiškos katatonijos pradžia.

Bonnot ir kt. pasiūlė šešis lengvai atpažįstamus požymius, kurie turėtų sukelti įtarimą dėl organinio susirgimo, susijusio su į šizofreniją panašiais simptomais: 1) ūmus sumišimas; 2) dominuojančios regos haliucinacijos; 3) katatonija; 4) progresuojantis pažinimo funkcijų blogėjimas; 5) ankstyva arba ūmi pradžia; ir 6) atsparumas gydymui (10). Taip pat 2021 metais Bonnot ir kt. sukūrė **pirmąjį diagnostinį įrankį (B lentelė, žr. priede)**, leidžiantį atskirti organinę psichozę nuo šizofrenijos spektro sutrikimų ir galintį padėti pagerinti antrinės psichozės atvejų nustatymą klinikinėje praktikoje (64). Šiame algoritme yra sugrupuotas 21 požymis būdingas organinei psichozei: tai yra tiek specifiniai organinės psichozės požymiai, tiek papildomi klinikiniai simptomai, tiek atsparumas gydymui, neįprastas antipsichotikų poveikis, tiek šeimos anamnezės ypatumai, tiek tam tikri vaizdinių ir instrumentinių tyrimų pokyčiai. Įtarimą dėl organinės priežasties didinantys veiksniai yra ūmi ar poūmė psichozės simptomų pradžia, lydima regresijos (elgesio ar kognityvinės) arba susijusi su akivaizdžiais ligą provokuojančiais veiksniais (chirurgine intervencija, infekcija, medikamentais ir pan.). Be to, išskirtiniai fiziniai simptomai (pvz. traukuliai, dismorfinis veidas ir malarinis bėrimas) arba psichiatriniai simptomai (regimosios haliucinacijos, sumišimas ir katatonija) kelia įtarimą, kad psichoze gali būti susijusi su pirminiu somatiniu sutrikimu nustatomu laboratoriniais tyrimais bei instrumentiniais metodais. Kiekvienas simptomatikos elementas vertinamas pagal jo dažnumą (nėra, pastebimas, žymus), taip gaunamas bendras **rizikos prognozavimo balas (RPS)**, pagal kurį nustatomas įtarimo dėl antrinės SSD lygis (**C lentelė, žr. priede**). Surinkus virš 5 RPS, jau galima įtarti organinę psichozės priežastį, ir pacientui paskirti papildomus tyrimus.

Nia ir kt. (23) siūlo algoritmą, apibrėžiantį orientacinius diagnostinius tyrimus pacientams, kurių organinės psichikos ligos priežastys gali būti gydomos. Šis adaptuotas algoritmas pateikiamas priede (**D lentelė, žr. priede**).

4. IŠVADOS

Pasaulyje vis daugėja sergamumas psichikos sutrikimais, psichoze – trečioje vietoje po depresinių ir nerimo sutrikimų suaugusiems. Pirmasis psichozės epizodas dažniausiai pasireiškia 15-29 metų amžiaus grupėje (86 atvejai 100000 gyventojų per metus). Atsižvelgiant į vis didėjančius psichozės sergamumo rodiklius bei tobulėjant psichozės diferencinės diagnostikos,

antrinių psichozės priežasčių diagnostikos ir gydymo galimybėms, labai svarbu nustatyti kuo tikslesnę diagnozę ir psichozės priežastį, esant pirmajam psichozės epizodui, kadangi ankstyvas etiopatogenetinis gydymas ne tik sumažina pirmojo psichozės epizodo sunkumą, bet ir padeda išvengti ligos atkryčio.

Psichozės ir medžiagų apykaitos sutrikimų ryšys yra reikšmingas, tačiau vis dar nepakankamai ištirtas. Didelę medžiagų apykaitos sutrikimų dalį sudaro paveldimos medžiagų apykaitos ligos. PMAL gali pasireikšti ir psichozės simptomais, dažniausiai tai yra vėlyvosios PMAL formos. Kokį procentą psichozių sudaro vėlyvosios PMAL formos, kurios pasireiškia suaugus, nėra žinoma, kadangi jos dažnai yra neatpažįstamos. Suaugusiesiems pasireiškiančios lengvesnės įgimtų medžiagų apykaitos ligų formos daugelį metų gali būti nediagnozuojamos, o tai lemia neefektyvų arba netinkamą ligos gydymą. Įtarti PMAL derėtų, jei ligos simptomai atsiranda ar sustiprėja dėl organizmą sekinančių fiziologinių pokyčių (pvz., karščiavimo, badavimo, gimdymo), lytinio brendimo metu ar dėl operacijų, masyvių fizinių traumų.

Svarbu atkreipti dėmesį į psichozės ypatybes esant PMAL. Būdingiausi psichozės simptomai esant PMAL yra psichozė panaši į šizofreniją, ūminiai psichozės epizodai bei regos haliucinacijos, kurios yra dažnesnės nei klausos haliucinacijos. Taip pat kai kurioms PMAL gali būti būdingi kliesediai, katatonija, delyras, mąstymo sutrikimai, elgesio sutrikimai, agresyvus, impulsyvus elgesys. Vėliau, išryškėjus pagrindinei ligai, šalia jos tipinių simptomų, psichozės simptomai gali kartotis esant metaboliniam stresui.

Iki PMAL diagnozės nustatymo gali dominuoti tik psichozės simptomai, o medžiagų apykaitos sutrikimai su jiemis būdinga klinikine išraiška išryškėja vėliau – pavyzdžiui kaupimo ligoms būdingi organiniai simptomai gali pasireikšti 10 metų laikotarpyje nuo psichozės simptomų pradžios (Neuroferitinopatija, Niemann-Pick C tipo liga, GM2 gangliozidozė, su X chromosoma susijusi adrenoleukodistrofija).

Yra reikalingos vieningos psichozė pasireiškiančių PMAL diagnostikos gairės, kurios padėtų psichiatrams įtarti organinę psichozės priežastį ir paskirti atitinkamus atrankinius tyrimus šiems sutrikimams diferencijuoti nuo pirminių priežasčių, nukreipti pacientą tolimesniam ištyrimui ir gydymui.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Dattani S, Ritchie H, Roser M. Mental Health. Our World Data. 2021;
2. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. Elsevier; 2022;9(2):137-50. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
3. Lietuvos sveikatos statistika 2020m. Vilnius: Higienos instituto Sveikatos informacijos centras; 2021.
4. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95. DOI: 10.1017/S0033291708003814
5. Marder S. Psychosis in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. UpToDate; 2021.
6. Griswold KS, Regno PAD, Berger RC. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2015;91(12):856-63.
7. Mochel F, Sedel F. Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach to Neurological and Psychiatric Presentations. Dans: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, directeurs. *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-49771-5_2
8. Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci*. 2015;9. DOI: 10.3389/fnins.2015.00177
9. Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):631-41. DOI: 10.1007/s10545-007-0661-4
10. Bonnot O, Klünemann H, 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(1):65. DOI: 10.1186/1750-1172-9-65
11. Breitborde NJK, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(4):259-65. DOI: 10.1111/j.1751-7893.2009.00148.x
12. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*. 2017;16(3):251-65. DOI: 10.1002/wps.20446
13. Starling J, Feijo I. Schizophrenia and other psychotic disorders of early onset. Dans: IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2012.
14. Strålin P, Hetta J. First episode psychosis: register-based study of comorbid psychiatric disorders and medications before and after. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(2):303-13. DOI: 10.1007/s00406-020-01139-6
15. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y, Benros ME, Dalsgaard S, de Jonge P, et al. Exploring Comorbidity Within Mental Disorders Among a Danish National Population. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(3):259. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3658
16. Simon GE, Coleman KJ, Yarborough BJH, Operskalski B, Stewart C, Hunkeler EM, et al. First Presentation With Psychotic Symptoms in a Population-Based Sample. *Psychiatr Serv*. 2017;68(5):456-61. DOI: 10.1176/appi.ps.201600257
17. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-44. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30056-8
18. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treat*. 2012;2012:1-9. DOI: 10.1155/2012/916198

19. Castillo-Carniglia A, Keyes KM, Hasin DS, Cerdá M. Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):1068-80. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30222-6
20. Leposavić L, Dimitrijević D, Đorđević S, Leposavić I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*. 2015;27(1):84-9.
21. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(2):85-96. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01385.x
22. Degenhardt L, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. The associations between psychotic experiences and substance use and substance use disorders: findings from the World Health Organization World Mental Health surveys. *Addict Abingdon Engl*. 2018;113(5):924-34. DOI: 10.1111/add.14145
23. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol*. 2014;261(S2):559-68. DOI: 10.1007/s00415-014-7396-6
24. Gray F, Duyckaerts C, De Girolami U, directeurs. Escourolle and Poirier's Manual of Basic Neuropathology. 5^{ed}. Oxford University Press; 2013. DOI: 10.1093/med/9780199929054.001.0001
25. Essig M. Toxic and Metabolic Disorders: Metabolic Diseases. Dans: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, directeurs. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging*. [En ligne]. Cham (CH): Springer; 2020 [cité le 6 mai 2022]. (IDKD Springer Series). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554333/>
26. Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35(2):153-9. DOI: 10.1053/j.sult.2013.09.009
27. Alonso J, Córdoba J, Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35(2):136-52. DOI: 10.1053/j.sult.2013.09.008
28. Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):467-467. DOI: 10.21037/atm.2018.11.36
29. Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors Of Metabolism. Dans: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
30. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. United States; 2013;36(4):687-702. DOI: 10.1007/s10545-013-9618-y
31. Pan L, Vockley J. Neuropsychiatric Symptoms in Inborn Errors of Metabolism: Incorporation of Genomic and Metabolomic Analysis into Therapeutics and Prevention. *Curr Genet Med Rep*. 2013;1(1):65-70. DOI: 10.1007/s40142-012-0004-0
32. Zhang W, Yang Y, Peng W, Chang J, Mei Y, Yan L, et al. A 7-Year Report of Spectrum of Inborn Errors of Metabolism on Full-Term and Premature Infants in a Chinese Neonatal Intensive Care Unit. *Front Genet*. 2020;10:1302. DOI: 10.3389/fgene.2019.01302
33. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, Fatemi A, Meoded A, Northington FJ, et al. Neonatal Neuroimaging Findings in Inborn Errors of Metabolism. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013;37(2):294-312. DOI: 10.1002/jmri.23693
34. Sirrs S, Hollak C, Merkel M, Sechi A, Glamuzina E, Janssen MC, et al. The Frequencies of Different Inborn Errors of Metabolism in Adult Metabolic Centres: Report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group. *JIMD Rep*. 2016;27:85-91. DOI: 10.1007/8904_2015_435
35. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry*. 2014;13(1):27. DOI: 10.1186/s12991-014-0027-x
36. Horvath GA, Stowe RM, Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. III. Psychiatric presentations. *Mol Genet Metab*. 2020;130(1):1-6. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.007
37. Trakadis YJ, Fulginiti V, Walterfang M. Inborn errors of metabolism associated with psychosis: literature review and case-control study using exome data from 5090 adult individuals. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(4):613-21. DOI: 10.1007/s10545-017-0023-9

38. Simons A, Eyskens F, Glazemakers I, van West D. Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):143-54. DOI: 10.1007/s00787-016-0908-4
39. Turkel SB, Wong D, Randolph L. Psychiatric Symptoms Associated with Inborn Errors of Metabolism. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(9):1646-60. DOI: 10.1007/s42399-020-00403-z
40. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet*. 1987;26(4):959-69. DOI: 10.1002/ajmg.1320260427
41. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):1-13. DOI: 10.1093/aje/kwj347
42. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inher Metab Dis*. United States; 2019;42(4):686-705. DOI: 10.1002/jimd.12012
43. 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. DOI: 10.1001/archneur.60.10.1457
44. Redant S, Empain A, Mugisha A, Kamgang P, Attou R, Honoré PM, et al. Management of late onset urea cycle disorders—a remaining challenge for the intensivist? *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):2. DOI: 10.1186/s13613-020-00797-y
45. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1660-1670. DOI: 10.1056/NEJMra1600561.
46. Herrera PM, Vélez Van Meerbeke A, Bonnot O. Psychiatric disorders secondary to neurometabolic disorders. *Rev Colomb Psiquiatr Engl Ed*. 2018;47(4):244-51. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2017.05.012
47. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry*. 1994;36(11):744-7. DOI: 10.1016/0006-3223(94)90085-x
48. Gregory A, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., directeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
49. del Valle-López P, Pérez-García R, Sanguino-Andrés R, González-Pablos E. Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(4):260-2.
50. Maciel P, Cruz VT, Constante M, Iniesta I, Costa MC, Gallati S, et al. Neuroferritinopathy: Missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology*. 2005;65(4):603-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178224.81169.c2
51. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., directeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
52. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry*. 2013;3(9):e302. DOI: 10.1038/tp.2013.76
53. Cox TM. Lysosomal Diseases and Neuropsychiatry: Opportunities to Rebalance the Mind. *Front Mol Biosci*. 2020;7:177. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00177
54. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol*. 1992;49(4):401-6. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530280095028
55. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: Phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med*. Nature Publishing Group; 2005;7(2):119-23. DOI: 10.1097/01.GIM.0000154300.84107.75
56. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(11):865-71. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00765.x

57. Rosebush PI, Garside S, Levinson AJ, Mazurek MF. The neuropsychiatry of adult-onset adrenoleukodystrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11(3):315-27. DOI: 10.1176/jnp.11.3.315
58. Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., directeurs. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
59. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet Lond Engl.* 1990;336(8716):667-9. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92157-d
60. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 1998;3(1):86-91. DOI: 10.1038/sj.mp.4000344
61. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* United States; 2012;73(4):506-12. DOI: 10.4088/JCP.11r07237
62. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(3):311-24. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2010.08.007
63. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol.* 2014;261(2):559-68. DOI: 10.1007/s00415-014-7396-6
64. Bonnot O, Insua JL, Walterfang M, Torres JV, Kolb SA. Development of a suspicion index for secondary schizophrenia using the Delphi method. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021;000486742110257. DOI: 10.1177/00048674211025715

Pirmojo psichozės epizodo pacientų epidemiologija, psichozės sąsajos su medžiagų apykaitos sutrikimais bei paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis

Epidemiology of First-episode Psychosis, Psychosis Association with Metabolic Disorders and Inborn Errors of Metabolism

Baigiamojo darbo priedas.

A lentelė. PMAL, galinčių pasireikšti psichoze įvairiame amžiuje, paveldėjimas, paplitimas, etiologija, pagrindiniai klinikiniai simptomai, psichiatrinės simptomatikos ypatybės, atrankinio ištyrimo bei gydymo galimybės.

PMAL	Paveldėjimas	Metabolizmo sutrikimas	Kumuliacinis dažnis	Pagrindiniai klinikiniai požymiai	Pasireiškimo amžius	Psichiatrinės ypatybės	Ištyrimas*	Pagrindinės ligos gydymas	Šaltiniai
1. Cistationo sintazės stoka (MIM #236200)	AR, CBS geno mutacija (21q22.3).	Metionino metabolizmo sutrikimas.	Nuo 1/58000 iki 1/1000000	Intelektu negalia, Marfano sindromą primenantis fenotipas, ilgos galūnės, skoliozė, lęšiuko dislokacija, sunki miopija, kraujagyslių defektai, trombembolizmas, insultai. Provokuoja baltyminga dieta, operacijos.	Nuo vaikystės iki iki 50m.	Intelektu negalia/elgesio sutrikimai, OKS, į šizofreniją panašūs simptomai.	Aminorūgštys kraujo plazmoje, šlapime. Homocistinurija, hipometioninemija. Padidėjusi bendra homocisteino koncentracija. Homocistinemija, metioninemija.	Yra	(1–6)
2. Metiltetrahidro folato reduktazės stoka (MIM #236250)	AR, MTHFR geno mutacija (1p36.3)	Homocistinurija dėl metionino metabolizmo sutrikimo.	Nežinoma	Vaikų: sunkūs neurologiniai požymiai, pasikartojanti apnėja, mikrocefalija ir traukuliai be megaloblastinės anemijos. Susugusiųjų: protinis atsilikimas, ataksija ir į šizofreniją panaši psichozė, poūmė nugaros smegenų degeneracija.	Vaikystėje ir suaugusiųjų amžiuje.	Regos ir (arba) klausos haliucinacijos, mąstymo sutrikimai, klaidėsiais Psichozė panaši į šizofreniją. Psichozės simptomai gali būti išprovokuojami dėl chirurginės intervencijos.	Aminorūgštys kraujo plazmoje, šlapime. Homocistinurija, homocistinemija. Padidėjusi bendra homocisteino koncentracija (tHCY>100mikro M). Hipermetioninemija. Homocistinemija, metioninemija.	Yra	(1,2,4–6)
3. Šlapalo ciklo sutrikimai (MIM #)	Įvairiai (AR, su X chromosoma susijęs AR)	Hiperamonemija, kurią lemia šlapalo ciklo fermentų trūkumas.	1/8000	Sunkus fermentų trūkumas: simptomai pasireiškia vos gimus. Dirglumas, pykinimas, vėmimas, nenoras valgyti baltymų, vėliau -	Vaikystėje ir vėlyva pradžia suaugusiųjų amžiuje (13-48 metų, jei dalinis	Vėlyvos pradžios gali pasireikšti elgesio sutrikimais bei haliucinacijomis, kartu su organiniais požymiais (vėmimu).	Kvėpuojamoji alkalozė. Kepenų funkcijos rodikliai, amoniakas, aminorūgštys	Yra	(1–4,6)

				mieguistumas, traukuliai, silpnas raumenų tonusas. Negydomi pacientai gali patirti kvėpavimo sutrikimų, komą arba ankstyvą mirtį dėl pataloginio amoniako kiekio kraujyje. Fermentų trūkumas dalinis: simptomai gali pasireikšti tik vaikystėje arba suaugus. Pykinimas, vėmimas, susiję su galvos skausmu ir susilpnėjusiu jutiminiu suvokimu, esant infekcijai arba vartojant daug baltymų turinčią dietą.	fermento trūkumas).	Anoreksija, atipinė depresija, psichozė, sumišimas, prieš diagnozuojant ligą.	plazmoje ir šlapime, organinės rūgštys šlapime. Biocheminė diagnostika, molekuliniai tyrimai.		
4. Ūmi intermituojanti porfirija (MIM #176000)	AD/AR, atitinkamų koduojančių genų muacijios (AD, HMBS).	Hemo biosintezės sutrikimas, hemo prekursoriaus produkcijos padidėjimas ir kaupimasis audiniuose (kepenyse, kaulų čiulpuose).	0,54/100000	Pasikartojantys vėmimo epizodai, pilvo skausmas, neuropatija, raumenų silpnumas. Juodas/raudonas šlapimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, kepenų funkcijos sutrikimas, eritropoezės sutrikimas, sumišimas.	Dažniausiai suaugusiojo amžiuje.	Į šizofreniją panašūs simptomai, kliesdesiai, haliucinacijos, katatonija, mąstymo sutrikimai, nuotaikos sutrikimai, agresyvus ir impulsyvus elgesys, nerimas, nerimastingumas, nemiga.	Nepaaiškinama leukocitozė, aukšta kreatiniazė, mioglobulinurija; Porfirinai šlapime, išmatose, kraujyje. Alaninas, porfobilinogenas šlapime.	Yra (simptominis, skubi pagalba: žmogaus hemino injekcijomis ar/ir angliagvandenių infuzija)	(1–3,6,7)
5. Vilsono liga (MIM #277900)	AR, ATP7B geno mutacija (koduoja pagrindinį vario transportavimo baltymą).	Vario kaupimasis kepenyse, smegenyse, inkstuose ir skeleto sistemoje dėl sumažėjusio išsiskyrimo su tulžimi.	6/100000 arba 1/30000	Judėjimo sutrikimai įskaitant distoniją ir generalizuota parkinsoninį rigidiškumą, posturalinį ir intensinį tremorą, dizartrija; hepatiniai simptomai, <i>Kayser-Fleischer</i> žiedas.	Paprastai pasireiškia nuo 10 iki 20 metų amžiaus, tačiau kai kuriais atvejais ji gali išlikti užmaskuota iki 40 metų amžiaus.	Nuotaikos sutrikimai, asmenybės sutrikimai, į šizofreniją panašūs simptomai, haliucinacijos, kognityvinių funkcijų sutrikimas.	Žemas serumo varis ir ceruloplazminas, padidėjusi vario ekskrecija su šlapimu, <i>Kayser-Fleischer</i> žiedai rainelėje.	Yra (vario chelacija)	(2–4,6,7)
6. Nimano-Piko C tipo liga (MIM #257220)	AR, NPC1 (95proc) ir NPC2 (4proc) genuose, nėra pirminio fermentų sutrikimo.	Cholesterolio, glikofosfolipidų ir sfingozino pernešimo į ląstelę sutrikimai, lemiantys šių medžiagų kaupimąsi kepenyse, blužnyje ir smegenyse.	1/150000 - 1/120000	Smegenėlių ataksija, vertikalus žvilgsnio paralyžius, dizartrija, distonija, splenomegalija, progresuojanti demencija.	Vaikystėje pasireiškia neurologiniais požymiais, susugusiojo amžiuje (iki 70m.) pasireiškia neuropsichiatriniais simptomais.	Į autizmą panašūs simptomai, į šizofreniją panašūs simptomai, regos haliucinacijos, frontalinis sindromas.	Apžiūrint: vertikalus žvilgsnio paralyžius, splenomegalija, pilvo UG splenomegalija, oftalmologinis ištyrimas dėl vertikalios	Yra (simptominis neurologinis ir psichiatrinis simptomams palengvinti. Substratų mažinimo	(1–4,6,7)

							supranuklearinės oftalmoplegijos.	terapija – miglustatas)	
7. Metilmalono acidurija ir homocisteinurija (cbIC tipo) (MIM #277400)	AR, MMACHC geno mutacija.	Kobalamino (vitB12) metabolizmo sutrikimas, kai sumažėja kofermentų aktyvumas.	1/50000	Metabolinė acidozė (gali būti mirtina, jei sunki), hematologiniai sutrikimai (megaloblastinė anemija, neuropenija, trombocitopenija), neurologiniai sutrikimai (poūmė kombinuota nugaros smegenų degeneracija, sumišimas, progresuojantis kognityvinių funkcijų sutrikimas, neuropatija, ekstrapiramidinė simptomatika).	Nors laikoma kūdikystės ar vaikystės liga, kai kuriems asmenims simptomai pasireiškia tik suaugus.	Vėlesnės pradžios atvejais: ūminė neurologinė dekomensacija, pažintinių funkcijų sutrikimas, sumišimas, demencija, deliras, ekstrapiramidiniai simptomai, drebulys.	Hematologiniai tyrimai: megaloblastinė anemija, padidėjęs MCV, metabolinė acidozė, padidėjęs laktatas, amoniakas. Aminorūgščių tyrimas plazmoje, šlapime, organinių rūgščių tyrimas šlapime, aukšta homocisteino koncentracija, žema metionino koncentracija.	Yra	(3)
8. Hartnupo liga (MIM #234500)	AR, SLC6A19 geno mutacija.	Sutrikęs neutraliųjų aminorūgščių (triptofano, alanino, asparagino, glutamino, histidino, izoleucino, leucino, fenilalanino, serino, treonino, tirozino ir valino) pernešimas inkstuose ir virškinimo trakte.	1/30000	Odos jautrumas šviesai (į pelagra panašus odos išbėrimas), neurologiniai simptomai (protarpinė smegenėlių ataksija, spastiškumas, sulėtėjusi motorinė raida, drebulys, galvos skausmai ir hipotonija) ir psichiatriniai simptomai.	Kai kuriems asmenims klinikiniai simptomai paprastai pasireiškia vaikystėje (nuo 3 iki 9 metų), tačiau kartais jie pasireiškia jau praėjus 10 dienų po gimimo arba iki pat ankstyvosios pilnametystės.	Nerimas, emocinis nestabilumas, kliesdesiai ir haliucinacijos.	Aminorūgščių tyrimas šlapime, padidėjusi neutraliųjų aminorūgščių koncentracija.	Yra	(3)

<p>9. Metachromatinė leukodistrofija (MIM #156310 #249900 #250100)</p>	<p>AR, ARSA geno mutacija</p>	<p>Lizosominė liga, kuriai būdingas sulfatidų kaupimasis centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje dėl fermento arilsulfatazės A trūkumo, lemianti demielinizaciją.</p>	<p>1-9 / 1 000 000</p>	<p>Neurologinis pakenkimas lemiantis demenciją, spastiškumą, dizartriją, smegenėlių ataksiją, polineuropatiją.</p>	<p>Kūdikystėje, vaikystėje pasireiškia neurologiniais požymiais, suaugusiojo amžiuje pasireiškia psichiatrinės ligos požymiai.</p>	<p>Vėlyvosios metachromatinės leukodistrofijos formos dažnai pasireiškia psichoze kaip pirmuoju simptomu, todėl klaidingai diagnozuojama šizofrenija.</p>	<p>Sulfatidai šlapime; Smegenų MRT, rodantis baltosios medžiagos ligą, yra ypač naudingas, nes baltosios medžiagos pokyčiai gali būti pastebėti prieš prasidedant tipiniams klinikiniais požymiais.</p>	<p>Nėra</p>	<p>(3,8)</p>
<p>10. GM2 gangliozidozė (Tay-Sachs MIM #272800)</p>	<p>AR, HEXA geno mutacija</p>	<p>G2 gangliozidų kaupimasis dėl heksosaminidazės A stokos.</p>	<p>1/130 000</p>	<p>Kalbos ir rijimo sutrikimai, eisenos nestabilumas, spastiškumas, distonija, pažinimo funkcijų pablogėjimas, į šizofreniją panaši psichozė, depresija, manija, apatinių motorinių neuronų liga, jautri polineuropatija, disautonomija, spastinė išgąščio reakcija, oftalmologija: vyšnios kauliuko simptomas, aklumas.</p>	<p>Vėlyvoji kūdikystės forma: pradžia 1-5 metai, regresija, vyšnios kauliuko simptomas, spinocerebeliarinė degeneracija, ataksija, spastinė išgąščio reakcija. Suaugusiųjų forma: apatinio motoneurono liga, dizartrija, distonija, smegenėlių ataksija.</p>	<p>Suaugusiųjų forma gali pasireikšti psichoze (primenanti dezorganizuotą/deficitinę šizofreniją), nuotaikos svyravimų epizodais. Dažnas piktybinis neuroleptinis sindromas.</p>	<p>Heksozaminidazės fermento aktyvumo serume, leukocitų ar fibroblastų kultūroje tyrimas; oftalmologinis ištyrimas: vyšnios kauliuko simptomas.</p>	<p>Nėra</p>	<p>(3,6,8,9)</p>
<p>11. Alfa-manozidozė (MIM #248500)</p>	<p>AR, MAN2B1 geno mutacija</p>	<p>Lizosominė kaupimo liga dėl alfa-D-manozidazės trūkumo.</p>	<p>1/500000</p>	<p>Lengva-vidutinė intelekto negalia, progresuojantis klausos praradimas, pasikartojančios infekcijos, grubūs bruožai, skeleto anomalijos, progresuojanti neurologinė simptomatika (regos praradimas, smegenėlių ataksija, piramidiniai simptomai).</p>	<p>Vaikystėje: protinis atsilikimas, kurtumas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, dismorfiniai bruožai. Vėlyvojo brendimo ir ankstyvosios paauglystės laikotarpiu: psichozės, sumišimo, smegenėlių ataksijos, užpakalinės</p>	<p>Vėlyvojo brendimo ir ankstyvosios paauglystės laikotarpiu gali pasireikšti pasikartojantys sumišimo ir psichozės epizodai, trunkantys 3-12 savaitių, po kurių būna mieguistumo laikotarpis ir astenija. Psichozė gali būti pagrindinis ligos požymis kelerius metus.</p>	<p>Plonasluoksni chromatografija: padidėjusi oligosacharidų (turinčių manozės) koncentracija šlapime.</p>	<p>Nėra</p>	<p>(3,6,8)</p>

					leukoencefalopati jos epizodai.				
12. Suaugusiųjų neuronų ceroidinė - lipofuscinozė (Kufio liga, MIM #162350)	AD, DNAJC5 geno mutacija	Progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdinga smegenyse ir kituose audiniuose besikaupiančios viduląstelinės lipopigmentinės sankaupos.	ny	Progresuojanti demencija, ataksija, dizartrijs, vėlyvieji piramidiniai ir ekstrapiramidiniai simptomai; A tipas: progresuojanti miokloninė epilepsija; B tipas: elgesio sutrikimai, simptomų pasireiškimo pradžia >30 metų	Pasireiškia suaugusiojo amžiuje (20-30 m).	Elgesio pokyčiai, depresija, klausos ir regos haliucinacijos.	Tipinis klinikinis vaizdas bei oftalmologinis įvertinimas.	Nėra	(3)
13. Su X chromosoma susijusi adrenoleukdistrofija (MIM #300100)	Su X chromosoma susijęs; ABCD1 geno mutacija	Peroksisominės beta oksidacijos defektas ir sočiųjų labai ilgų grandinių riebalų rūgščių kaupimasis visuose organizmo audiniuose.	1-9 / 1 000 000	Priklausomai nuo potipio, pagrindiniai simptomai yra motorinių ar kognityvinių funkcijų pablogėjimas arba elgesio sutrikimai, kurie galiausiai baigiasi decerebracine būkle ir mirtimi po labai įvairios ligos eigos ir trukmės.	Vaikystėje ir suaugusiųjų amžiuje. Suaugusiesiems pasireiškianti forma gali būti su vyraujančiais psichikos simptomais (daugeliui suaugusių pacientų psichikos požymiai pasireiškė daugelį metų iki motorinių simptomų atsiradimo).	Manija arba ūminiai psichozės epizodai.	Labai ilgų grandinių riebalų rūgštys.	Yra	(3)
14. Neurodegeneracija susijusi su pantotenato kinaze (MIM #234200)	AR, PANK2 geno mutacija	Geležies kaupimasis smegenyse ir aksonuose CNS.	1-2/1000000	Ekstrapiramidiniai judesiai, parkinsonizmas, progresuojanti distonija, dizartrijs.	Vaikystėje ir suaugusiojo amžiuje.	Kai kuriais atvejais psichozė gali būti pagrindinis vėlyvos pradžios ligos požymis. Psichozės simptomai pagerėja po gydymo atipiniais antipsichotikais.	Smegenų MRT: "tigro akies" vaizdas.	Nėra	(3), (10), (11)
15. Neuroferitinopatija (MIM #606159)	AD, FTL geno mutacija	Neurodegeneracija su geležies kaupimusi smegenyse.	<1/1000000	Ekstrapiramidiniai judesiai, parkinsonizmas, distonija, choreoatetozė.	Suaugusiojo amžiuje (apie 50 metų).	Epizodinė psichozė. Psichozė gali pasireikšti daugelį metų prieš pasireiškiant kitiems požymiams.	Žemas serumo feritinas.	Nėra	(3), (12)
16. Lafora liga (MIM #254780)	AR, EPM2A arba NHLRC1 genų mutacijos	Progresuojanti neurodegeneracija dėl nenormaliai išsiškojusio gliukogeno	1/1000000	Epilepsija, generalizuoti traukuliai, polimioklonusas, demencija, progresuojantis	14-20 metais.	Psichozė, regos haliucinacijos (kartu su galvos skausmu, dizartrijs, ataksija, miokloniniais	Tipiški EEG požymiai. Lafora kūneliai histologiniame preparate	Nėra	(3)

		molekulių (Lafora kūnelių) kaupimosi smegenyse (taip pat ir raumenyse bei kepenyse)		neurologinis pakenkimas, smegenėlių ataksija, dizartrijs, regos haliucinacijos. Būdingas progresuojantis pažintinių funkcijų blogėjimas, kuris baigiasi gilia demencija arba vegetacine būkle praėjus maždaug 10 metų nuo simptomų pradžios.		trūkčiojimais, mokymosi sunkumais)	(raumenų, kepenų biopsija).		
17. MELAS (MIM #540000)	mtDNR, dažniausiai A3243G mutacija (paveldėjimas iš motinos)	Mitochondrinė encefalomiopatija su laktacidoze ir smegenų infarkto epizodais	1/10000	Multisisteminis pasireiškimas: epilepsija, miopatija, distonija, ataksija, polineuropatija, klausos ir regos praradimas. Centrinės nervų sistemos disfunkcija, elgesio sutrikimai, pažinimo sutrikimai, motorikos sutrikimai, autizmas.	Paprastai pasireiškia iki 20 metų, bet gali išsivystyti bet kuriame amžiuje.	Apetito praradimas, depresija, nerimas, psichozė, bipolinis sutrikimas, demencija, autizmo spektro sutrikimai ir retai elgesio sutrikimai. Pacientų, sergančių mitochondrijų sutrikimais, psichiatriniai simptomai gali būti atsparūs gydymui arba net pablogėti vartojant antipsichotikus.	Padidėjęs serumo laktatas, kreatiniazė, specifiniai MRT požymiai.	Yra	(3)
18. Kearns-Sayre sindromas (MIM #530000)	mtDNR delecijos arba mt tRNR MTTL1 genao mutacija.	Mitochondrijų oksidacinio fosforilinimo sutrikimas.	1/125000	Abipusis sensorinis kurtumas, širdies sutrikimai (kardiomiopatija, širdies laidumo defektas), centrinės nervų sistemos sutrikimai (smegenėlių ataksija, dizartrijs, abipusis veido silpnumas, intelekto sutrikimas), skeleto raumenų miopatija, žarnyno sutrikimai, endokrininiai sutrikimai (vėlyvas lytinis brendimas, hipoparatiroidizmas, diabetas) ir inkstų nepakankamumas.	Pasireiškia vaikystėje, iki 20 metų.	ny	Širdies blokada, smegenėlių simptomai arba didesnis nei 100 mg/dl smegenų skysčio baltymų kiekis.	Nėra	(3,13)
19. Klevų sirupo šlapime liga (MIM #248600)	AR, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD genų mutacijos	Šakotųjų grandinių aminorūgščių apykaitos sutrikimas.	1/150000	Skurdus maitinimasis, mieguistumas, vėmimas ir klevų sirupo kvapas šlapime, encefalopatija, esant kataboliniam	Kūdikystėje, naujagimystėje, vaikystėje.	ny	Aminorūgščių tyrimas plazmoje, ypač esant kataboliniam stresui: padidėjusi šakotų	Yra	(3,13)

				stresui, ataksija, neutropenija.			aminorūgščių ir alo-izoleucino koncentracija kraujyje; Kapiliarinis kraujo dujų tyrimas: acidozė, ketonai.		
20. Juvenilinė neuronų ceroidinė-lipofuscinozė (MIM #204200 #204500 #256730 #600143 #609055 #610127)	AR, CLN3 geno mutacija	Progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdinga smegenyse ir kituose audiniuose besikaupiančios viduląstelinės lipopigmentinės sankaupos.	1/143000	Greitai progresuojantis regėjimo praradimas tarp 4-10 metų amžiaus, traukuliai.	Pasireiškia vaikystėje.	ny	Oftalmologinis ištyrimas, vakuolizuoti limfocitai.	Nėra	(3)
21. Cukrinis diabetas su optinio nervo atrofija ir kurtumu (Volframo sindromas, MIM #222300 598500 604928)	AR, WFS1 geno mutacija	Sunkus progresuojantis, neurodegeneracinis, endokrininis sutrikimas.	1/770000	Cukrinis diabetas, optinio nervo atrofija, kurtumas, ataksija, periferinė neuropatija. Ligos pradžia iki 15 metų.	Vaikystėje.	Depresija, psichozės epizodai.	Klinikinė diabeto diagnozė ankstyvame amžiuje. MRT smegenų atrofija (bendra smegenų, smegenėlių, smegenų skilvelių, tilto, hipofizės, regos nervo).	Nėra	(3,14,15)
22. Paveldimoji amiloidozė (MIM #105210)	AD, TTR geno mutacija	Progresuojanti sensorinė ir autonominė neuropatija.	1/1000000	Lėtai progresuojanti periferinė neuropatija, demencija, traukuliai, smegenų vandenė, mileopatija, regos sutrikimas, klausos praradimas, kardiomiopatija, nefropatija.	Liga paprastai pasireiškia trečiajame-penktajame dešimtmetyje arba vėliau sensorine neuropatija, kuri paprastai prasideda apatinėse galūnėse parestezijomis ir pėdų hipestezija, o po kelerių metų - motorine neuropatija.	ny	Serumo masių spektrometrija TTR baltymo variantams, biopsija, dažymas Kongo raudonuoju.	Yra	(3)
23. Sukcinat-semialdehido dehidrogenzės stoka (MIM #271980)	AR, ALDH5A1	GASR apykaitos defektas.	ny	Vystymosi atsilikimas, traukuliai, hipotonija, ataksija.	Kūdikiams paprastai pasireiškia lėtai progresuojanti arba statinė	Dažnai pasireiškia intelekto sutrikimai, psichikos sutrikimai (t. y. dėmesio stoka ir hiperaktyvumo	Organinės rūgštys šlapime: 4-hidroksibutiratas	Yra	(3)

					encefalopatija, hipotonija, hiporefleksija, ataksija, vėluojantis motorikos ir kalbos vystymasis, epilepsija. Psichozė būdinga paaugliams ir suaugusiems.	sutrikimas bei agresija ankstyvoje vaikystėje, obsesinis-kompulsinis sutrikimas ir nerimas paauglystėje bei suaugusiu) ir miego sutrikimai. Hiperkinezinis elgesys, save žalojantis elgesys ir haliucinacijos būdingi pusei visų atvejų.			
24. Fabry liga (MIM #301500)	Su X chromosoma susijęs	Daugiasisteminė lizosomų kaupimo liga.	1/80000 (vėlyvos pradžios 1/3000)	Neuralginis rankų ir kojų skausmas, <i>cornea verticiliata</i> , klausos praradimas, insultas, inkstų funkcijos sutrikimas, proteinurija, asimetrinė širdies hipertrofija, angiokeratoma.	Paauglystė ir suaugusiųjų amžius.	ny	ny	Yra (fermentų pakaitinė terapija; simptominis, palaikomasis gydymas)	(6)

AR – autosominis recesyvinis, AD – autosominis dominantinis, ny – nėra domenų, mtDNR – mitochondrinė DNR, mt tRNR – mitochondrinė transportinė RNR, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas.

*Ne visos PMAL turi atrankinio ištyrimo galimybes, todėl šioje skiltyje aprašomas tiek atrankinis, tiek diagnostinis ištyrimas.

B lentelė. Šizofrenijos spektro sutrikimų ir organinės psichozės diagnostikos algoritmas (2021, Bonnot et al.)

ANTRINIŲ ŠIZOFRENIJOS SPEKTRO SUTRIKIMŲ (ORGANINĖS PSICHOZĖS) ĮTARIMO POŽYMIAI					
Simptomai, požymiai ir kiti elementai		Nėra*	Pastebimas**	Žymus***	
Psichikos ir psichozės simptomai	1. Regos haliucinacijos ryškesnės nei klausos ar kitokio pobūdžio haliucinacijos	0	4	8	
	2. Sumišimas, orientacijos laike ir erdvėje sutrikimas	0	1	2	

	3. Katatonija, apibrėžta pagal Bush-Francis katatonijos skalę	0	1	2	
	4. Progresuojantis pažinimo funkcijų pablogėjimas (net ir praėjus daugiau nei 2 metams po ūminio epizodo)	0	1	2	
	5. Asmenybės ir (arba) įprasto elgesio pokyčiai. Netikėtas smurtinis elgesys	0	1	2	
Kokybiniai rodikliai	6. Neįprastas simptomų svyravimas	0	1	2	
	7. Psichiatrinių simptomų buvimas ligos istorijoje	2	0	0	
	8. Ūmi ligos pradžia	0	1	2	
	9. Ankstyva pradžia (iki 13 metų)	0	1	2	
	10. Nepastovūs šizofrenijos pagrindiniai simptomai	0	1	2	
Papildomi klinikiniai simptomai ir požymiai	11. Neurologiniai požymiai (distonija, ataksija)	0	1	2	
	12. Visceraliniai požymiai (pvz., kepenų ar blužnies padidėjimas ir kt.)	0	4	8	
	13. Slopinimo praradimas (frontalinės skilties simptomai)	0	1	2	

	14. Oftalmologiniai simptomai (pvz., trumparegystė, jei ji nėra šeiminė, ir akių judesių sutrikimai)	0	1	2	
Gydymo poveikis	15. Atsparumas gydymui antipsichotikais	0	1	2	
	16. Neįprastas antipsichotikų šalutinis poveikis (lygis ir rūšis) (atsargiai dėl klaidingai diagnozuotų neurologinių požymių)	0	1	2	
Šeimos anamnezė	17. Psichiatrinės ligos 1-ojo ir 2-ojo laipsnio giminaičiams	2	0	0	
Kita informacija	18. MRT anomalija, išskyrus skilvelių padidėjimą ir struktūrų asimetriją	0	1	2	
	19. Neįprastos laboratorinių tyrimų vertės, kurių negalima paaiškinti kitomis akivaizdžiomis priežastimis.	0	2	4	
	20. Autonominės funkcijos sutrikimas (ypač autoantikūnų sukkelto encefalito atveju)	0	2	4	
	21. EEG matavimai (ypač lėtųjų bangų teta-delta temporalinė arba frontalinė, prieš	0	1	2	

	pradedant gydymą antipsichotikais)				
	SUMA		+	+	=
					RPS****

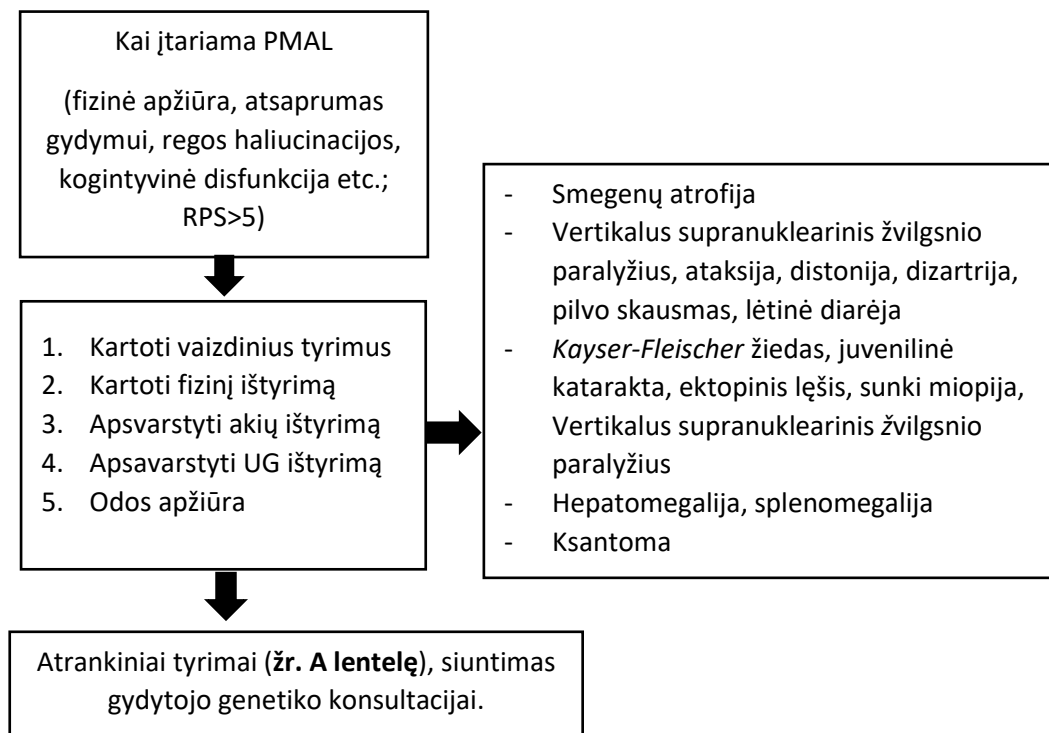
*Nėra reiškia, kad simptomas kliniškai nėra pasireiškęs paciento simptomatikoje. **Pastebimas (Evident) rodo simptomą, kurio buvimas aiškiai nustatytas (kartu su kitais simptomais), nors jis gali svyruoti ir visiškai neišnykti, tačiau klinikiniame vaizde nedominuoja. ***Žymus (Prominent) apibūdina simptomą, kurio buvimas yra stabilus, jis dominuoja klinikiniame vaizde ir labai trukdo kasdienio gyvenimo funkcijoms. ****RPS – rizikos prognozavimo balas. ¹Diagnostinių kriterijų algoritme yra naudojama sąvoka „antrinis šizofrenijos spektro sutrikimas“ (ŠSS) (angl. Secondary Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD)) vietoje termino „organinė psichozė“ (16).

C lentelė. Šizofrenijos spektro sutrikimų ir organinės psichozės diagnostikos algoritmo rezultatų vertinimas.

Antrinio ŠSS (organinės psichozės) įtarimas pagal RPS:	
>5	Žemas
>8	Vidutinis
>10	Aukštas
>16	Labai aukštas

Kiekvienas elementas vertinamas pagal jo dažnumą (nėra, pastebimas, žymus), todėl gaunamas bendras **rizikos prognozavimo balas (RPS)**, pagal kurį nustatomas įtarimo dėl antrinės SSD lygis. Jei RPS <5, įtarimo dėl antrinio SSD nėra, jei 5-7 - įtarimas yra mažas, jei 8-9 - įtarimas vidutinis, jei 10-16 - įtarimas didelis, o jei ≥16 - įtarimas dėl antrinio SSD labai didelis.

D lentelė. Algoritmas, apibrėžiantis orientacinius diagnostinius tyrimus pacientams, kurių organinės psichikos ligos priežastys gali būti gydomos, adaptuotas pagal Nia et al. (17):



PMAL – paveldima medžiagų apykaitos liga, RPS – rizikos prognozavimo balas.

1. Bonnot O, Klünemann H, 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(1):65. DOI: 10.1186/1750-1172-9-65
2. Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci.* 2015;9. DOI: 10.3389/fnins.2015.00177
3. Trakadis YJ, Fulginiti V, Walterfang M. Inborn errors of metabolism associated with psychosis: literature review and case-control study using exome data from 5090 adult individuals. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(4):613-21. DOI: 10.1007/s10545-017-0023-9
4. Herrera PM, Vélez Van Meerbeke A, Bonnot O. Psychiatric disorders secondary to neurometabolic disorders. *Rev Colomb Psiquiatr Engl Ed.* 2018;47(4):244-51. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2017.05.012
5. Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):631-41. DOI: 10.1007/s10545-007-0661-4
6. Simons A, Eyskens F, Glazemakers I, van West D. Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism? *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(2):143-54. DOI: 10.1007/s00787-016-0908-4
7. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol.* 2014;261(2):559-68. DOI: 10.1007/s00415-014-7396-6
8. Mochel F, Sedel F. Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach to Neurological and Psychiatric Presentations. Dans: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, directeurs. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-49771-5_2
9. Horvath GA, Stowe RM, Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. III. Psychiatric presentations. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):1-6. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.007
10. Gregory A, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. Dans: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., directeurs. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
11. del Valle-López P, Pérez-García R, Sanguino-Andrés R, González-Pablos E. Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011;39(4):260-2.
12. Maciel P, Cruz VT, Constante M, Iniesta I, Costa MC, Gallati S, et al. Neuroferritinopathy: Missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology.* 2005;65(4):603-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178224.81169.c2
13. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* United States; 2012;73(4):506-12. DOI: 10.4088/JCP.11r07237
14. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 1998;3(1):86-91. DOI: 10.1038/sj.mp.4000344
15. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet Lond Engl.* 1990;336(8716):667-9. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92157-d
16. Bonnot O, Insua JL, Walterfang M, Torres JV, Kolb SA. Development of a suspicion index for secondary schizophrenia using the Delphi method. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021;000486742110257. DOI: 10.1177/00048674211025715
17. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol.* 2014;261(S2):559-68. DOI: 10.1007/s00415-014-7396-6