

DEZVOLTAREA NEUROPSIHICĂ ÎN FENILCETONURIE - STUDIU CLINIC

MONICA ALINA BERECKI¹, ILEANA BENGĂ², STELUȚA PALADE²,
ROMANA VULTURAR³

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, Secția Neurologie Pediatrică,
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Neurologie Pediatrică

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, Secția Neurologie Pediatrică

³Laboratorul de Explorări Genetice I al Spitalului Clinic Județean de Urgență
Cluj, Disciplina Biologie Celulară și Moleculară, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-
Napoca

Rezumat

Obiectivul lucrării este studierea dezvoltării neuropsihice a unui lot de copii cu fenilcetonurie, urmărind evoluția acestora la un interval de 11 luni.

Lotul de studiu a inclus 20 de copii cu fenilcetonurie, cu vârsta cuprinsă între 3 și 49 luni. 6 copii au fost diagnosticați prin test „screening” la naștere și 14 copii au fost diagnosticați tardiv. Aprecierea dezvoltării neuropsihice s-a realizat prin testarea dezvoltării factorilor de dezvoltare ortostațiune/mers, prehensiune, percepție, limbaj expresiv, socializare. Testele utilizate au fost scala de dezvoltare München pentru copiii de 0–3 ani și testul Binet Simon pentru copiii de 3–7 ani. Au fost efectuate două evaluări și s-au comparat rezultatele obținute. S-a dozat fenilalanina plasmatică la fiecare evaluare.

Rezultatele obținute la cele două evaluări au evidențiat retard în dezvoltarea psihomotorie și comportament de tip autist sugerat de valorile scăzute ale factorilor de dezvoltare limbaj expresiv, socializare, percepție, prehensiune, ortostațiune/mers. Fenilalanina plasmatică medie a depășit valorile normale la ambele evaluări.

Instituirea tratamentului dietetic la un număr mai mare de copii după prima evaluare și un control mai bun al tratamentului dietetic, demonstrat de valorile mai mici ale fenilalaninei plasmatică la a doua evaluare, au condus la recuperarea parțială a retardului neuropsihic și ameliorarea comportamentului.

Cuvinte cheie: fenilcetonurie, retard psihomotor, comportament autist, fenilalanină plasmatică.

NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT IN PHENYLKETONURIA - CLINICAL STUDY

Abstract

The aim of this research is the study of neurocognitive development in a group of children with phenylketonuria, and monitoring their evolution at an interval of 11 months.

The study included 20 children with phenylketonuria, all aged between 3 and 49 months. 6 of them were early diagnosed by newborn screening, while the other 14 were later diagnosed. The assessment of the neurocognitive development was done by testing the development of standing and walking skills, fine motor skills, perception, speech and social skills. The tests used were München Development Scale for children aged 0–3 years and Binet-Simon test for children aged 3–7 years. Two clinical assessment were done and the results were compared. The blood phenylalanine level was established at each evaluation.

The results obtained during both clinical assessment showed delay in neurocognitive development and autistic behaviour suggested by the poor development

of the speech, social skills, perception, fine motor skills, standing and walking skills. The levels of blood phenylalanine was higher than normal.

The start of low phenylalanine diet at a larger number of children after the first assessment and a better dietary control, shown by lower blood phenylalanine levels, at the second assessment, improved the neurocognitive delay and autistic behaviour.

Keywords: phenylketonuria, neurocognitive delay, autistic behaviour, blood phenylalanine.

Introducere

Fenilcetonuria clasică este o eroare înăscută din metabolismului fenilalaninei (Phe), care respectă transmiterea autosomal recesivă. Este cauzată de deficiența severă a fenilalanin hidroxilazei (PAH), enzimă care intervine în hidroxilarea L-fenilalaninei la tirozină. Rezultatul este acumularea în sânge a fenilalaninei, la valori de peste 6 mg/dl, modificare asociată cu manifestări neurologice grave. Valorile fenilalaninei plasmatică mai mici de 6 mg/dl sunt caracteristice hiperfenilalaninemiei, formă ușoară a acestei anomalii enzimatice. În cazul fenilcetonuriei clasice cea mai importantă manifestare clinică este retardul în dezvoltarea neuropsihică [1].

Apariția retardului neuropsihic poate fi prevenită în condițiile unui diagnostic precoce (la nou-născut) și a instituirii imediate a tratamentului specific, care trebuie continuat pe tot parcursul vieții [2]. Tratamentul cel mai eficient este dieta cu aport scăzut de fenilalanină [3], realizată prin: restricția aportului de proteine naturale, suplimentarea alimentației cu formule speciale de aminoacizi (îmbogățite cu vitamine și minerale), consumul de alimente speciale cu conținut scăzut în fenilalanină [4,5].

Evoluția și prognosticul depind de vârsta stabilirii diagnosticului, vârsta începerii tratamentului, de monitorizarea corespunzătoare a fenilalaninei plasmatică, mai ales în primii ani de viață, dar și de alți factori [1,6]. Complanța redusă la tratament (din cauza dietei extrem de restrictive și costisitoare) și stabilirea tardivă a diagnosticului la unii copii, conduc la obținerea unor rezultate variate în ceea ce privește dezvoltarea neuropsihică [7].

În literatură există un număr mare de studii care evaluează, cu teste diferite, dezvoltarea neuropsihică atât la pacienții diagnosticați precoce, cu tratament corect controlat, cât și la pacienții cu diagnostic tardiv [7]. Studiile recente arată prezența unor deficite în funcțiile executive, chiar și la pacienții cu tratament eficient și inteligență normală [7]. Pe de altă parte, studiile longitudinale efectuate pe termen lung la pacienții cu diagnostic tardiv arată o recuperare parțială a retardului neuropsihic după începerea dietei, demonstrând efectul benefic al dietei la acești pacienți [5,8,9]. Având în vedere aceste rezultate, părinții copiilor cu fenilcetonurie diagnosticați tardiv trebuie încurajați să înceapă și să

continue tratamentul, pentru a preveni instalarea unui retard neuropsihic sever [5,10].

Lucrarea de față își propune să studieze dezvoltarea neuropsihică a unui lot format din 20 de copii cu fenilcetonurie, urmărind evoluția acestora, la un interval de 11 luni.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost constituit din 20 de copii cu diagnosticul de fenilcetonurie, internați în Clinica Neurologie Pediatrică Cluj-Napoca în perioada noiembrie 2003 – aprilie 2009. La prima evaluare vârsta a fost cuprinsă între 3 și 49 de luni, cu o medie de $24,35 \pm 15,09$ luni.

Diagnosticul de fenilcetonurie a fost stabilit la 6 copii prin testare de tip „screening” la naștere și reconfirmat ulterior prin dozarea fenilalaninei plasmatică. La 14 copii diagnosticul a fost stabilit mai târziu, prin cromatografia aminoacizilor urinari și plasmatici și dozarea fenilalaninei plasmatică.

Apresiasi dezvoltării neuropsihice s-a realizat prin testarea dezvoltării factorilor ortostațiune/mers, prehenșiune, percepție, limbaj expresiv, socializare.

Testele utilizate au fost diferite, în funcție de vârstă: **scala de dezvoltare München (după G.J.Kohler și H.D.Egelkrant)** pentru copii de 0–3 ani și testul Binet Simon pentru copii de 3–7 ani. **Menționăm că scala de dezvoltare München** permite în plus testarea dezvoltării poziției șezând, a decubitului ventral (care pot fi testate numai până la vârsta de 12 luni), precum și a limbajului receptiv, care poate fi testat numai după vârsta de 10 luni. În studiul de față acești factori nu au fost studiați datorită numărului mic de copii la care au putut fi testați acești factori.

S-au efectuat două evaluări, la un interval mediu de 11 luni și s-au comparat rezultatele obținute.

Fenilalanina plasmatică s-a dozat printr-o metodă videodensimetrică a cromatografiei bidimensionale în strat subțire de celuloză (obținute prin metoda Wadman și colab. 1980) [11], considerând valori acceptate ca normale, la copii cu fenilcetonurie aflați în tratament, cele cuprinse în intervalul 2–6 mg/dl. S-a făcut comparație între fenilalanina plasmatică măsurată la prima evaluare cu cea măsurată la a doua evaluare. Dozările s-au efectuat la Laboratorul de Explorări Genetice I al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj integrat Disciplinei de Biologie Celulară și Moleculară, UMF „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca.

A doua evaluare s-a efectuat la 17 copii; 3 copii au abandonat studiul. Vârsta a fost cuprinsă între 15 și 61 de

luni, cu o medie de 35,11±16,46 luni.

Modalitatea de culegere a datelor a fost de tip “caz-martor”.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu aplicația Microsoft Office Excel 2003 și cu SPSS Statistics 17.0.

Rezultate

Componența lotului de studiu este prezentată în tabelul I.

Vârsta medie la care s-a stabilit diagnosticul la pacienții diagnosticați tardiv a fost de 16,42±1,6201 luni.

În tabelul II sunt prezentate comparativ datele pacienților, dezvoltarea neuropsihică și valorile fenilalaninei plasmatice la cele două evaluări.

În tabelul III sunt prezentate comparativ nivelele medii ale factorilor de dezvoltare testați: ortostațiune/mers, prehensiune, percepție, limbaj expresiv, socializare, care definesc dezvoltarea neuropsihică medie la cele două evaluări.

Pentru a compara nivelele de dezvoltare neuropsihică ale copiilor la cele două evaluări s-a aplicat testul statistic Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks Test). Diferențele au

Tabel I. Componența lotului de studiu.

	Copii diagnosticați prin test screening la naștere (6 copii – 30%)		Copii diagnosticați tardiv (14 copii - 70%)	
	Cu tratament	Fără tratament	Cu tratament	Fără tratament
Evaluarea 1 (20 copii)	5 (25%)	1 (5%)	3 (15%)	11 (55%)
Evaluarea 2 (17 copii)	5 (29,41%)	1 (5,82%)	10 (58,82%)	1 (5,82%)
Copii care au părăsit studiul după evaluarea 1 (3 copii)	-	-	1	2

Tabel II. Dezvoltarea neuropsihică, concentrațiile fenilalaninei plasmatice și complianța la tratament a lotului de studiu la cele două evaluări.

Pacient	V. dg (luni)	E	V.cr (luni)	O/M (luni)	Pr (luni)	Pc (luni)	LE (luni)	S (luni)	Phe pl. (mg/dl)	Tr.
1.	20	E1	48	3	6	4	3	3	21,6	-
		E2	61	3	6	4	0	3	7,48	-
2.	13	E1	34	12	12,5	11	9	10	12,2	-
		E2	44	14	14,5	11	16,5	10	8,5	+
3.	13	E1	13	4	3	3	1	1	8,05	-
		E2	25	10	13	13	11	11	0,33	+
4.	9	E1	9	3	2	0	1	0	26	-
		E2	20	9	8	8	9	8	13,68	+
5.	TS	E1	3	3	2	3	3	3	6,12	+
		E2	15	14	13,5	15	13	15,5	1,8	+
6.	TS	E1	10	3	3	3	3	3	17,5	-
		E2	17	6	3	3	3	3	14	-
7.	28	E1	28	14	11	9	9	7	12,64	-
		E2	40	32	26	20	13	21	8	+
8.	11	E1	11	7	8	7	1	7	10	-
		E2	23	20	14	18	17	23	4,77	+
9.	TS	E1	36	32	30	31	36	36	7,03	+
		E2	48	33	38	44	42	48	7	+
10.	8	E1	8	2	2	2	0	0	28,3	-
		E2	20	11	11	10	9	11	5,75	+
11.	19	E1	19	7	3	3	2	1	25,2	-
		E2	31	18	13,5	13	10	13	0,319	+
12.	19	E1	19	13	8	9	5	3	23,58	-
		E2	-	-	-	-	-	-	-	-
13.	29	E1	29	3	2	3	3	2	23,7	-
		E2	-	-	-	-	-	-	-	-
14.	2	E1	8	5	3	4	3	3	10,95	+
		E2	17	12	14,5	14,5	13	16,5	5,71	+
15.	TS	E1	39	38	38	38	36	38	4,94	+
		E2	51	51	36	48	41	48	3,95	+
16.	37	E1	43	7	7	8	9	12,5	10,95	+
		E2	52	11	15	19	16,5	13,5	4,73	+
17.	TS	E1	42	40	30	35	32	42	10,85	+
		E2	54	52	38	48	44	53	9,37	+
18.	10	E1	10	2	3	1	0	1	11,98	-
		E2	21	5	3	4	6	3	6,32	+
19.	TS	E1	49	48	15	12	6	11	20	+
		E2	58	57	30	31	9	31	25	+
20.	12	E1	29	4	8	9	9	7	1,25	+
		E2	-	-	-	-	-	-	-	-

Legendă tabel II: E - evaluare; E1 - evaluarea 1; E2 - evaluarea 2; V. dg - vârsta la care a fost stabilit diagnosticul (luni); V.cr - vârstă cronologică (luni); O/M - nivel de dezvoltare al factorului ortostațiune/mers; Pr - nivel de dezvoltare al factorului prehensiune; Pc - nivel de dezvoltare al factorului percepție; LE - nivel de dezvoltare al factorului limbaj expresiv; S - nivel de dezvoltare al factorului socializare; Phe pl. - concentrația fenilalaninei plasmatice (mg/dl); Tr - tratament; (+) tratament instituit; (-) fără tratament; TS - test screening la naștere.

Tabel III. Dezvoltarea comparativă a dezvoltării neuropsihice în cursul celor două evaluări.

Factor de dezvoltare testat	E	Nr. copii testați	Vârsta cronologică medie (luni)	Vârsta medie de dezvoltare (luni)	Valoare minimă și maximă de dezvoltare (luni)	Deviație standard
Ortostațiune /mers	E1	20	24,35	12,5	6 - 48	3,11
	E2	17	35,11	21	3 - 56	17,33
Prehensiune	E1	20	24,35	9,82	2 - 38	10,64
	E2	17	35,11	17,47	3 - 38	11,68
Percepție	E1	20	24,35	9,75	0 - 38	11,31
	E2	17	35,11	19,02	3 - 48	14,86
Limba expresiv	E1	20	24,35	9	0 - 36	13,09
	E2	17	35,11	17,06	3 - 44	15,3
Socializare	E1	20	24,35	9,52	0 - 42	13,11
	E2	17	35,11	19,05	3 - 53	16,16

Legendă tabel III: E - evaluare; E1 - evaluarea 1; E2 - evaluarea 2.

Tabel IV. Retardul în dezvoltarea neuropsihică (%).

Factor de dezvoltare testat	Retard în dezvoltarea neuropsihică prezent la prima evaluare (%)	Retard în dezvoltarea neuropsihică prezent la a doua evaluare (%)	Retard neuropsihic recuperat (%)
Ortostațiune/mers	48,67	40,19	8,48
Prehensiune	59,68	50,25	9,43
Percepție	59,96	45,83	14,13
Limba expresiv	63,04	51,41	11,63
Socializare	60,91	45,75	15,16

Tabel V. Fenilalanina plasmatică medie la cele două evaluări (E1 și E2).

Fenilalanina plasmatică	Valoarea medie (mg/dl)	Valoarea minimă (mg/dl)	Valoarea maximă (mg/dl)	Deviația standard
Evaluarea 1	14,64	1,25	28,3	7,95
Evaluarea 2	7,42	0,319	25	5,94

fost semnificative, cu valori mai mari la a doua evaluare, pentru toți factorii de dezvoltare testați: ortostațiune/mers ($Z=-2,938$, $p=0,003$), prehensiune ($Z=-3,208$, $p=0,001$), percepție ($Z=-3,304$, $p=0,001$), limbaj expresiv ($Z=-3,301$, $p=0,001$) și socializare ($Z=-3,298$, $p=0,001$). În figura 1 sunt prezentate comparativ nivelele de dezvoltare neuropsihică ale copiilor la cele două evaluări.

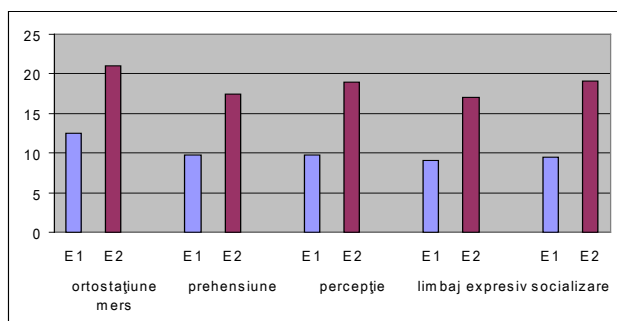


Fig. 1. Reprezentarea comparativă a dezvoltării neuropsihice la cele două evaluări.

Legendă figura 1: E1 - evaluarea 1; E2 - evaluarea 2.

A fost calculat retardul mediu în dezvoltare pentru fiecare factor de dezvoltare, prin diferența între vârsta cronologică medie a pacienților și valoarea medie de dezvoltare a factorului de dezvoltare testat. Rezultatul obținut a fost exprimat în procente (tabelul IV).

Valorile fenilalaninei plasmatice obținute la cele două evaluări sunt prezentate în tabelul V și figura 2.

Pentru a compara valorile fenilalaninei plasmatice medii la cele două evaluări, s-a aplicat testul Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks Test). S-a obținut o diferență semnificativă ($Z=-3,154$ și $p=0,002$), în sensul unor valori mai mici la a doua evaluare.

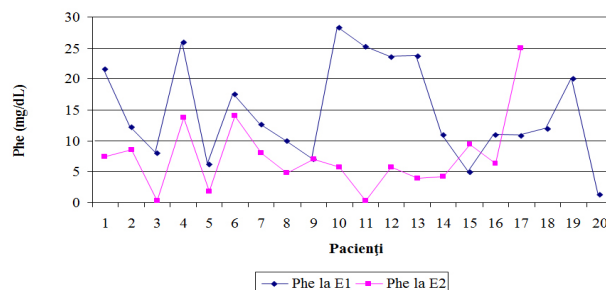


Fig. 2. Reprezentarea comparativă a fenilalaninei plasmatice în cursul celor două evaluări.

Legendă figura 2: E1 - evaluarea 1; E2 - evaluarea 2.

Discuții

Aplicarea pe scară largă a testului tip “screening” neonatal pentru depistarea precoce a fenilketonuriei și începerea tratamentului corect al pacienților diagnosticați cu fenilketonurie clasică în primele săptămâni de viață, previn apariția retardului neuropsihic [9]. Există însă un număr de pacienți care din diferite motive sunt omiși de la screeningul neonatal sau nu aderă la tratament [9,12]. În studiul nostru au fost diagnosticați tardiv 14 copii (70% din lotul considerat de noi). Vârsta medie la care s-a stabilit diagnosticul a fost de 16,42 luni, depășind cu mult

vârsta optimă de începere a tratamentului care să asigure o dezvoltare neuropsihică normală [2].

Există studii care demonstrează efectul pozitiv al tratamentului pe termen lung la pacienții diagnosticați tardiv [9,12]. Astfel, Koch și colab. în 1999 [8] au studiat efectul tratamentului dietetic pe termen lung la un grup de 28 de pacienți, care au început tratamentul la vârste cuprinse între 2 și 3½ ani, și a obținut un coeficient de inteligență (QI) mediu final de 80 (67-96). Într-un alt studiu, retrospectiv, realizat de Trefz și colab. în 2000, pe un lot de 40 de pacienți cu vârsta de începere a tratamentului de 0,7-7 ani, confirmă și el efectul benefic al tratamentului dietetic pe termen lung. Autorii cred însă că valoarea QI finală a pacienților cu tratament tardiv este influențată nu numai de tratamentul dietetic și de gradul de control al tratamentului, cât mai ales de vârsta la care se inițiază tratamentul și de QI-ul existent la data inițierii tratamentului, dar și de alți factori genetici. Astfel, la unii pacienți s-a constatat prezența unor defecte metabolice secundare în transportul aminoacizilor neutri voluminoși prin bariera hematoencefalică, care transportă concomitent și fenilalanina. Aceste defecte metabolice au rol de protecție asupra creierului și se presupun a fi prezente la doi pacienți din acest studiu, cu vârsta de 24 și 35 de ani, diagnosticați cu fenilcetonurie clasică, care deși nu au urmat niciodată tratament aveau QI normal. Valoarea fenilalaninei în sângele periferic depășea la acești pacienți 20 mg/dl, dar aveau valoare normală în sângele encefalic [9].

Rezultatele studiului nostru arată prezența retardului în dezvoltarea neuropsihică obținut la ambele evaluări (tabelul IV).

La prima evaluare factorul limbaj expresiv a înregistrat cel mai scăzut nivel de dezvoltare, urmat de factorii socializare, percepție, prehensiune, ortoatațiune/mers (tabelul III). Valoarea medie a fenilalaninei plasmatice a fost situată mult peste valoarea normală (tabelul V). Aceste rezultate au fost obținute în condițiile în care la prima evaluare urmau tratament dietetic numai 8 copii (40% din lotul considerat de noi) (tabelul I, tabelul II). Dintre aceștia 5 au fost diagnosticați la naștere și 3 au fost diagnosticați tardiv, iar dieta nu era suficient controlată. Controlul insuficient al tratamentului dietetic este demonstrat de faptul că doar o singură valoare s-a încadrat în intervalul de valori normale (2-6 mg/dl) (tabel I, figura 2), 18 valori au depășit limita superioară și o valoare s-a situat sub limita inferioară. Datele din literatură susțin că hipofenilalaninemia din primii 2 ani de viață (<2 mg/dl) afectează negativ dezvoltarea neuropsihică a copiilor [6].

Se știe că una din manifestările clinice frecvent întâlnite la copii cu fenilcetonurie clasică netratată este comportamentul de tip autist, definit ca tulburare a socializării, comunicării și comportament stereotip [13]. Rezultatele obținute la prima evaluare cu nivel scăzut de dezvoltare la factorii limbaj expresiv, socializare, percepție și prehensiune relevă prezența comportamentului de tip autist.

La a doua evaluare numărul de copii care urmau tratament a crescut la 15. Au rămas fără tratament 2 copii (tabelul I, tabelul II). Valoarea medie a fenilalaninei plasmatice a fost semnificativ mai mică comparativ cu prima evaluare, dar se menține peste valoarea normală, dovedind în continuare un control insuficient al tratamentului (tabelul VI). Cauzele care determină acest lucru sunt dificultatea în obținerea alimentelor cu conținut scăzut în fenilalanină și necomplianța părinților sau a copiilor.

Retardul neuropsihic se menține și la a doua evaluare, dar valoarea sa procentuală este mai scăzută comparativ cu prima evaluare, demonstrând o recuperare parțială a retardului. Procentul cel mai mare de recuperare a fost înregistrat la factorul socializare (15,16%), urmat de factorii percepție (14,13%), limbaj expresiv (11,63%), prehensiune (9,43%), ortoatațiune/mers (8,48%). Aceste rezultate au fost obținute în condițiile în care a crescut numărul de copii care urmau tratament (88,23%) (tabelul I, tabelul II) și s-a realizat un control mai bun al tratamentului dietetic (figura 2).

Rezultatele studiului de față demonstrează efectul benefic al tratamentului dietetic asupra dezvoltării neuropsihice, cu recuperarea parțială a retardului neuropsihic și ameliorarea comportamentului. Primii factori care înregistrează progrese, în cadrul comportamentului autist, sunt factorii socializare, percepție, limbaj expresiv.

Limitele studiului prezent sunt reprezentate de durata limitată a studiului (11 luni), lot neomogen de pacienți, număr mic de dozări ale fenilalaninei plasmatice. Pentru a vedea în ce măsură instituirea tratamentului la pacienții diagnosticați tardiv și un control bun al tratamentului contribuie la recuperarea retardului neuropsihic, apreciind totodată ritmul de recuperare al fiecărui factor de dezvoltare, sunt necesare studii longitudinale pe loturi omogene.

Concluzii

1. Întârzierea instituirii tratamentului dietetic la copii cu fenilcetonurie clasică determină apariția retardului în dezvoltarea neuropsihică și comportament de tip autist.

2. Instituirea tratamentului dietetic la pacienții diagnosticați tardiv și controlul mai bun al tratamentului au dus la recuperarea parțială a retardului neuropsihic și ameliorarea comportamentului autist.

3. Prezența în studiul nostru a unui număr mare de copii diagnosticați tardiv, în condițiile în care se știe că aplicarea unui tratament precoce și corect este asociat cu o dezvoltare neuropsihică normală, ne face să subliniem importanța efectuării testării tip „screening” neonatal pentru depistarea precoce a fenilcetonuriei.

Bibliografie

1. Scriver CR., Kaufamn S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: **Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Stanbury J**, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York : Mc Graw Hill;

2001. p.1667-1724.

2. Giovannini M. Nutrition and Dietary Treatment in Metabolis Diseases. XIX E.S.PKU Meeting 2005 Olbia, Italy. [online]. 2005 [cited 2009 June 20]; Available from: www.bh4.org/BH4_Conferences.asp

3. Popescu A, Miu N. Strategii terapeutice în unele boli metabolice și digestive la copil. Cluj-Napoca: Risoprint; 1997. p. 139-254.

4. Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Faste E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classicphenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443-448.

5. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev* 2010;81(1):200-211.

6. Blau N, Blaskovics ME. Hyperphenilalaninemia.In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editor. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London: Chapman&Hall Medical; 1996. p.65-78.

7. VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*. 2007;72(1):13-8.

8. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldberg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 1999;67(2):148-55.

9. Trefz FK, Cipicic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treatment patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(2):145-148.

10. Levy HL. Coments on final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(2):149.

11. Vulturar Romana, Benga Ileana, Benga Gh., General evaluation of selective screening amino acids analysis in plasma and/ or urine performed in the 1st Laboratory of Genetic Explorations of Cluj County Hospital, Romania, between 1980-2003, **Bulletin of Molecular Medicine**, Nos.15-17, 2003, p. 19-28.

11. Sitta A, Barschak AG, Deon M, Barden AT, Biancini GB, Vargas PR, et all. Effect of short- and long-term exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. *Int J Devl Neurosci* 2009;27:243-247.

12. Brasic JR. Autism. [online]. [2009] [cited 2009 July 14]; Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/912781-overview>