

VARIAȚIA COEFICIENTULUI DE INTELIGENȚĂ ÎN FENILCETONURIE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA LA CARE S-A INSTITUIT TRATAMENTUL DIETETIC ȘI GRADUL DE CONTROL AL TRATAMENTULUI

MONICA ALINA BERECKI^{1,2}, STELUȚA PALADE¹,
ROMANA VULTURAR³, ILEANA BENGĂ^{1,2}

¹Secția Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj

²Disciplina Neurologie Pediatrică, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

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

Rezumat

Fenilcetonuria este cea mai frecventă boală neurometabolică din categoria aminoacidopatiilor, cu fenotip variabil, de la forme ușoare la forme severe de boală, a cărei evoluție depinde de instituirea precoce și adecvată a terapiei specifice.

Obiectivul lucrării este analiza coeficientului de inteligență (IQ) a pacienților cu fenilcetonurie aflați în evidența Clinicii Neurologie Pediatrică din Cluj-Napoca, în funcție de vârsta la care s-a instituit tratamentul dietetic și gradul de control al acestuia. Studiul a inclus 20 de pacienți cu fenilcetonurie grupați astfel: 7 pacienți cu tratament dietetic instituit precoce, 6 pacienți diagnosticați tardiv și 7 pacienți fără tratament. Pentru acești pacienți s-a calculat coeficientul de inteligență (IQ) și indicele de control dietetic (ICD) și s-au efectuat studii de statistică descriptivă și corelații ale acestor parametri. Pentru calculul IQ au fost utilizate Matrici Progressive Raven, iar pentru ICD s-a considerat media aritmetică a tuturor determinărilor fenilalaninei plasmatice de care a beneficiat pacientul până la data evaluării.

Rezultatele obținute arată un IQ mediu de $81,86 \pm 17,93$ pentru pacienții cu tratament dietetic precoce, un IQ mediu de $61,83 \pm 18,67$ pentru pacienții cu tratament dietetic instituit tardiv și un IQ mediu de $33,71 \pm 16,44$ pentru pacienții fără tratament. Controlul dietetic a fost intermediar, atât la pacienții cu tratament precoce, cât și la pacienții cu tratament tardiv.

Valoarea IQ a pacienților cu fenilcetonurie este influențată de vârsta la care se inițiază tratamentul și de gradul de control al tratamentului dietetic. Acești factori nu explică însă în totalitate performanța cognitivă obținută de pacienții din studiul nostru.

Cuvinte cheie: fenilcetonurie, retard psihic, IQ, fenilalanină plasmatică.

INTELLIGENCE QUOTIENT VARIATION IN PHENYLKETONURIA ACCORDING TO THE AGE OF THERAPY ONSET AND CONTROL

Abstract

Phenylketonuria is the most frequent neurometabolic disease in the category of aminoacidopathies, with a variable phenotype, from simple to severe forms, whose evolution depends on early starting treatment and quality of dietary treatment.

The aim of this research is the study of the intelligence quotient (IQ) of patients with phenylketonuria investigated in Child Neurology Clinic Cluj-Napoca, study based on the age of starting treatment and by the quality of dietary treatment.

The study included 20 patients with phenylketonuria grouped as following: 7 early continuously treated patients, 6 late treated patients and 7 untreated patients.

IQ and index of dietary control (ICD) were calculated and descriptive statistics and correlations were performed. The IQ was evaluated using the Raven's Progressive Matrices. ICD is represented by the arithmetical average of all measured blood phenylalanine levels the patient registered until evaluated.

The results obtained confirmed a mean IQ=81,86±17,93 for the early continuously treated patients, a mean IQ=61,83 ±18,67 for the late treated patients and late a mean IQ=33,71 ±16,44 for the untreated patients. The dietary control was intermediate for both group, early continuously treated and late treated patients.

Intelligence quotient of phenylketonuria patients is influenced by the age of starting treatment and by the quality of dietary treatment. However, these factors don't fully explain the cognitive outcome of the patients in our study.

Keywords: phenylketonuria, mental retardation, IQ, blood phenylalanine.

Introducere

Fenilcetonuria (PKU) este o boală autosomal recesivă, cauzată de mutații în gena fenilalanin hidroxilazei (PAH), cu rol în hidroxilarea fenilalaninei (phe), aminoacid prezent în marea majoritate a proteinelor. Rezultatul este scăderea ratei de conversie (în forma clasică de boală până la zero) a phe în tirozină (tyr), cu acumularea phe în sânge și alte țesuturi, la nivelul creierului phe având un efect toxic [1,2]. Prin urmare, fenilcetonuria netratată produce retard psihic sever, asociat cu simptome neurologice grave, care se instalează progresiv [3]. Aplicarea pe scară largă a testului de tip screening neonatal pentru depistarea precoce a fenilcetonuriei și începerea tratamentului restrictiv în phe în primele 3 săptămâni de viață [4] elimină aproape în totalitate riscul apariției retardului psihic și a tabloului neurologic asociat cu PKU netratată [5]. Cu toate acestea, există însă un număr de pacienți care din diferite motive sunt omiși de la screening-ul neonatal sau nu aderă la tratament [4].

Majoritatea studiilor existente în literatură raportează la pacienții cu tratament instituit precoce un coeficient de inteligență mediu de aproximativ 100 [6], în timp ce studiile longitudinale efectuate pe termen lung la pacienții cu diagnostic tardiv arată o recuperare parțială a retardului psihic după începerea dietei, demonstrând efectul benefic al tratamentului și la acești pacienți [3,4,7].

Tratamentul este reprezentat de dieta restrictivă în phe, care trebuie urmat toată viața [1,2,8].

Scopul lucrării este analiza coeficientului de inteligență (IQ) a unui număr de 20 de pacienți cu PKU, aflați în evidența Clinicii Neurologie Pediatrică din Cluj-Napoca, în funcție de vârsta la care s-a instituit tratamentul dietetic și gradul de control al acestuia.

Material și metodă

Studiul a fost realizat pe 20 de pacienți cu diagnosticul de PKU, având vârsta cuprinsă între 7 și 42

ani, aflați în evidența Clinicii Neurologie Pediatrică din Cluj-Napoca. Pacienții care au depășit vârsta de 18 ani au fost solicitați de la domiciliu și testați. Grupul total a fost divizat în 3 loturi, în funcție de vârsta la care s-a instituit tratamentul dietetic:

Lotul 1 - cuprinde 7 pacienți diagnosticați prin testare de tip screening la naștere, cu tratament dietetic instituit între 6 și 16 săptămâni, cu o medie de 9,42±3,30 săptămâni; după instituire, tratamentul a fost urmat fără întrerupere. Vârsta la care au fost evaluați pacienții a fost cuprinsă între 7 și 26 ani, cu o medie de 14,71±6,72 ani.

Lotul 2 - cuprinde 6 pacienți diagnosticați tardiv, cu tratament dietetic instituit după stabilirea diagnosticului. Vârsta la care a fost stabilit diagnosticul și inițiat tratamentul a fost cuprinsă între 1 și 2 ani, cu o medie de 1,33±0,51 ani. Vârsta pacienților la data evaluării a fost cuprinsă între 11 și 21 ani, cu o medie de 15,17±3,81 ani.

Lotul 3 - cuprinde 7 pacienți care, din diferite motive, nu au beneficiat de tratament dietetic. Vârsta la care au fost evaluați a fost cuprinsă între 7 și 42 ani, cu o medie de 20±12,30 ani.

La fiecare pacient s-a calculat valoarea IQ și indicele de control dietetic (ICD).

Pentru calculul IQ au fost utilizate Matrici Progresive Raven. În funcție de valorile IQ, nivelul de inteligență se clasifică în: *inteligență normală* pentru IQ > 90, *intellect de limită* pentru IQ încadrat între 70 și 90, *retard psihic ușor* când IQ este cuprins între 50 și 69, *retard psihic mediu* pentru IQ cuprins în intervalul 35-49 și *retard psihic sever* când IQ < 35.

ICD este reprezentat de media aritmetică a tuturor determinărilor phe plasmatice de care a beneficiat pacientul până la data evaluării. Phe plasmatică s-a dozat printr-o metodă videodensimetrică a cromatografiei bidimensionale în strat subțire de celuloză (obținute prin metoda Wadman și colab. 1980) [9], considerând valori acceptate ca normale, la pacienții cu PKU aflați în tratament, cele cuprinse în intervalul 2-6 mg/dl. 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.

Pe baza datelor obținute la fiecare pacient s-au calculat valorile medii ale IQ și ICD corespunzătoare fiecărui lot și s-au comparat datele între loturi. S-au efectuat corelații între: IQ și ICD, IQ și phe plasmatică anterioară instituirii tratamentului.

Prelucrarea statistică s-a realizat cu pachetul statistic SPSS Statistics 17.0 (comparație între grupuri cu teste neparametrice, Mann Withney).

Rezultate

Caracterizarea clinică a celor 3 loturi de studiu este prezentată în tabelul I.

Tabel I. Caracterizarea clinică a loturilor de studiu.

Lot 1					
Pacient	Vârstă (ani)	Vârstă tr. (săptămâni)	Phe pl. dg. (mg/dl)	IQ	ICD (mg/dl)
1.	13	8	35	68	7,73
2.	12	6	28	114	2
3.	11	8	35	78	6,88
4.	12	16	50	70	7,25
5.	7	8	30	80	5
6.	22	10	10	98	7,34
7.	26	10	35	65	6,29
Lot 2					
Pacient	Vârstă (ani)	Vârstă tr. (ani)	Phe pl. dg. (mg/dl)	IQ	ICD (mg/dl)
1.	11	1	15	95	4,07
2.	16	1	34	62	8,36
3.	21	1	20	65	5,5
4.	17	2	26	58	8,04
5.	11	1	60	52	8,4
6.	15	2	35	39	4,13
Lot 3					
Pacient	Vârstă (ani)	IQ		ICD (mg/dl)	
1.	42	57		12,86	
2.	7	15		14,27	
3.	12	29		16,77	
4.	27	30		20,12	
5.	15	18		20,18	
6.	26	42		17,64	
7.	11	45		16,5	

Rezultatele obținute la lotul 1 arată un IQ mediu corespunzător unui intelect liminar ($QI=81,86 \pm 17,93$) și un ICD mediu situat peste limita superioară a valorii normale acceptată la pacienții aflați în tratament. Acești pacienți au început tratamentul dietetic la o vârstă medie de $9,42 \pm 3,30$ săptămâni și au avut o valoare medie a phe plasmatice înainte de instituirea tratamentului de $31,85 \pm 11,93$ mg/dl.

Pentru lotul 2, la care tratamentul s-a instituit la o

vârstă medie de $1,33 \pm 0,51$ ani, am identificat un IQ mediu corespunzător unui retard psihic ușor ($IQ=61,83 \pm 18,67$), și o valoare a ICD mediu peste limita superioară a valorii normale acceptate. Phe plasmatică la acești pacienți înainte de inițierea tratamentului dietetic a fost de $31,66 \pm 15,90$ mg/dl.

La pacienții din lotul 3, care nu au urmat niciodată tratament, am identificat un IQ mediu corespunzător unui retard psihic sever ($IQ=33,71 \pm 16,44$) și un ICD mediu situat mult peste limita superioară a valorii normale.

Aceste date sunt prezentate în tabelul II.

În figura 1 este reprezentat grafic IQ mediu comparativ la cele 3 loturi.

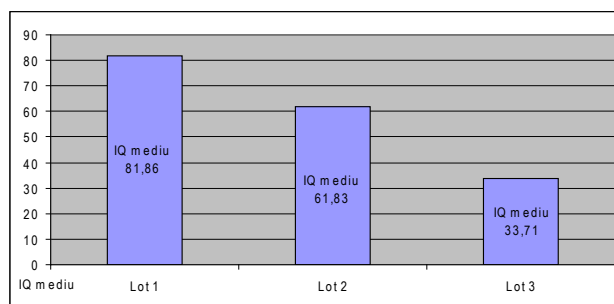


Fig. 1. IQ mediu comparativ la cele 3 loturi.

Figura 2 cuprinde reprezentarea grafică a ICD mediu comparativ la cele 3 loturi.

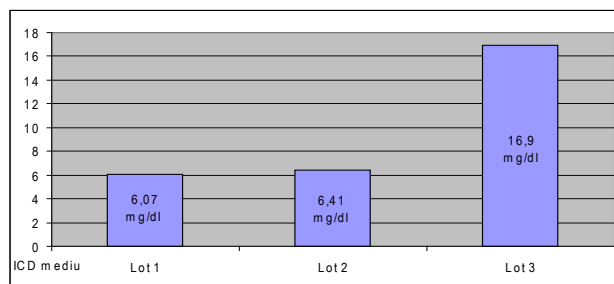


Fig. 2. ICD mediu comparativ la cele 3 loturi.

Am obținut valori semnificativ mai mari ale IQ mediu la următoarele loturi:

- lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit precoce (lot 1), comparativ cu lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit tardiv (lot 2) ($z=2,217$; $p<0,027$);
- lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit precoce (lot 1), comparativ cu lotul de pacienți care nu au beneficiat de tratament dietetic (lot 3) ($z=3,134$; $p<0,002$);
- lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit tardiv (lot 2), comparativ cu lotul de pacienți care nu au

Tabel II. Vârsta medie, IQ mediu, ICD mediu și phe plasmatică medie anterioară tratamentului, comparativ la cele 3 loturi.

Lot	Vârstă medie (ani)	IQ mediu	ICD mediu (mg/dl)	Phe pl. medie dg. (mg/dl)
Lot 1	14,71 ($\pm 6,72$)	81,86 ($\pm 17,93$)	6,07 ($\pm 2,00$)	31,85 ($\pm 11,93$)
Lot 2	15,17 ($\pm 3,81$)	61,83 ($\pm 18,67$)	6,41 ($\pm 2,09$)	31,66 ($\pm 15,90$)
Lot 3	20 ($\pm 12,30$)	33,71 ($\pm 16,44$)	16,90 ($\pm 2,74$)	-
Lot total	16,70 ($\pm 8,49$)	59 ($\pm 26,63$)	9,96 ($\pm 5,66$)	-

beneficiat de tratament dietetic (lot 3) ($z=2,89$; $p<0,022$).

Valorile ICD mediu au fost semnificativ mai mici la următoarele loturi:

- lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit precoce (lot 1), față de lotul de pacienți care nu au beneficiat de tratament dietetic (lot 3) ($z=3,134$; $p<0,002$);

- lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit tardiv (lot 2), față de lotul de pacienți care nu au beneficiat de tratament dietetic (lot 3) ($z=2,89$; $p<0,022$).

Nu s-au obținut diferențe semnificative statistic la compararea ICD mediu între lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit precoce (lot 1) și lotul de pacienți cu tratament dietetic instituit tardiv (lot 2) ($z=0,571$; $p=0,5$).

Vârsta medie la care s-a instituit tratamentul la lotul 2 a fost mai mare față de lotul 1. Nu s-au găsit diferențe semnificative între valorile phe plasmatice anterioare inițierii tratamentului dietetic între lotul 1 și lotul 2 ($p>0,05$).

Studiul corelației între IQ mediu total și ICD mediu total arată că am obținut o corelație negativă între IQ mediu total și ICD mediu total ($r=-0,783$; $p=0,0001$), creșterea ICD determinând scăderea IQ. Nu a fost posibilă efectuarea unei corelații între IQ mediu și ICD mediu separat pentru fiecare lot, datorită numărului mic de pacienți/lot. Valoarea phe plasmatice medii anterioare inițierii tratamentului dietetic nu corelează semnificativ cu valoarea IQ mediu, atât pentru lotul 1 ($p>0,05$), cât și pentru lotul 2 ($p>0,05$).

În figura 3 este ilustrată diagrama de corelație între IQ mediu total și ICD mediu total.

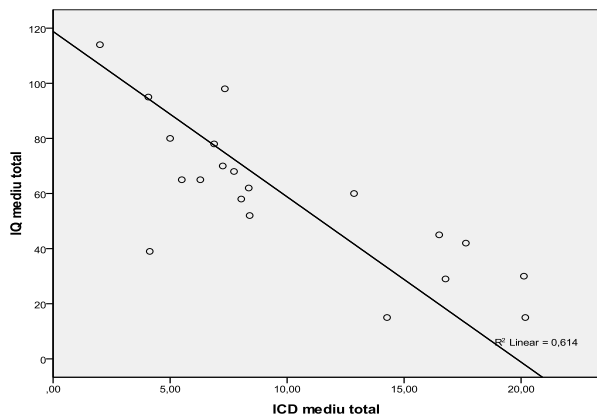


Fig. 3. Corelație negativă între IQ mediu total și ICD mediu total (IQ corectat pe grafic).

Discuții

Fenilcetonuria este una din puținele boli neuro-metabolice în care instalarea retardului mental poate fi prevenită, dacă tratamentul este instituit precoce, este bine controlat și continuat toată viața. Orice întârziere în instituirea tratamentului are repercusiuni severe asupra dezvoltării sistemului nervos. În literatură există numeroase studii care apreciază dezvoltarea psihică a pacienților cu fenilcetonurie și factorii corelați cu aceasta. Astfel, un

studiu realizat de Schuler și colaboratorii în 1996, pe un lot de 131 de copii cu fenilcetonurie, la care tratamentul dietetic s-a instituit la o vârstă medie de 16,9 zile, raportează un IQ mediu de 99,6, similar cu cel al părinților [10]. Williamson și colaboratorii raportează într-un studiu, realizat în 1981 pe 132 de copii cu tratament instituit precoce, un IQ mediu de 98 [11]. Alt studiu, realizat de Smith și colaboratorii în 1990, pe 1031 de pacienți cu PKU născuți între anii 1964 și 1980, raportează un IQ mediu de 85 la pacienții cu tratament dietetic instituit în primele 120 zile de viață, cu 16 puncte mai mic față de populația de control și un IQ mediu de 100 la pacienții la care tratamentul dietetic s-a instituit în primele 21 zile de viață, cu 8 puncte mai mic față de populația de control. În acest studiu, autorii interpretează diferența între cele două valori ale IQ mediu ca fiind dată de diferența de vârstă la care s-a instituit tratamentul, iar valoarea mai mică față de populația martor prin dificultățile menținerii permanente a unui control metabolic foarte bun [6]. Alte studii arată că valoarea IQ a pacienților cu PKU este în strânsă relație cu factori cum ar fi vârsta la care s-a instituit tratamentul dietetic, valoarea IQ existentă la data inițierii tratamentului, vârsta la care s-a întrerupt dieta și nivelul phe plasmatice în perioadele critice de dezvoltare (0-12 ani) [4, 12]. Mai mult, Anastasoae și colaboratorii [5], într-un studiu realizat pe 46 de pacienți aflați în tratament precoce, cu valori în limite normale ale phe plasmatice, susțin că stabilitatea fenilalaninemiei în primii 7 ani de viață este mai importantă pentru funcțiile cognitive decât valoarea absolută a phe plasmatice la care sunt expuși pacienții de-a lungul vieții.

Rezultatele obținute în studiul nostru la pacienții cu tratament instituit precoce (lot 1) arată o valoare a IQ mediu corespunzătoare unui intelect liminar ($IQ=81,86 \pm 17,93$) (tabelul II). Vârsta medie la care a fost instituit tratamentul dietetic la acești pacienți a fost de $9,42 \pm 3,30$ săptămâni, mai târziu comparativ cu vârsta la care se recomandă în prezent, pe plan mondial, începerea tratamentului dietetic (tabelul II). Acesta ar trebui să se realizeze “cât mai repede posibil”, dar nu mai târziu de primele 3 săptămâni de viață [13, 14, 15]. Controlul dietetic realizat de pacienții din lotul 1 a fost intermediar (tabelul II).

Valoarea IQ mediu obținută la pacienții din lotul 2 a fost corespunzătoare unui retard psihic ușor ($IQ=61,83 \pm 18,67$). Acești pacienți au fost diagnosticați cu întârziere și au început dieta restrictivă în phe la o vârstă medie de $1,58 \pm 0,72$ ani. După instituirea tratamentului, controlul dietetic a fost intermediar, similar cu cel al pacienților din lotul 1. Valoarea medie a phe plasmatice la care au fost expuși pacienții din ambele loturi înainte de instituirea tratamentului dietetic, a fost similară (tabelul II).

Valoarea IQ mediu obținută la pacienții din studiul nostru este mai mică comparativ cu cele raportate de alte studii, atât la pacienții din lotul 1, cât și la cei din lotul

2. În literatură se menționează o valoare a IQ mediu de aproximativ 100 la pacienții cu tratament dietetic instituit precoce și corect [6] și o valoare a IQ mediu de 70 la pacienții cu tratament instituit tardiv, care provin din țările dezvoltate sau mai mic de 70 pentru cei care provin din țările cu nivel mediu sau slab de dezvoltare.

Rezultatele obținute la testarea lotului 3, care cuprinde pacienți care nu au urmat niciodată tratament dietetic, arată prezența unui retard psihic sever, $IQ=33,71\pm16,44$, a cărui ICD mediu este mult crescut (tabelul II). Din acest lot un pacient este cu retard psihic ușor $IQ=58$, doi pacienți cu retard psihic mediu, restul fiind cu retard psihic sever (tabelul I). Aceste rezultate sunt similare cu datele din literatură, conform cărora pacienții cu PKU netratată prezintă retard psihic sever sau moderat. Aproximativ 5% din pacienții netratați prezintă un IQ mai mare de 68 [16,17]. La acești pacienți se presupune existența unor defecte metabolice secundare în transportul prin bariera hematoencefalică a aminoacizilor neutri voluminoși, care transportă concomitent și phe, cu rol de protecție asupra creierului. Aceste mecanisme ar putea explica diferența dintre valoarea crescută a phe din sângele periferic și valoarea normală a phe în sângele encefalic [4].

Rezultatele studiului nostru dovedesc existența unei corelații negative între valorile IQ și calitatea tratamentului dietetic realizat de pacienți. Alt factor care influențează negativ nivelul IQ este vârsta la care se inițiază tratamentul dietetic. Nu am găsit o corelație între nivelul IQ și valoarea phe plasmatice existente înainte de instituirea tratamentului, valoarea phe plasmatice anterioară tratamentului fiind similară la pacienții din lotul 1 și lotul 2. În studiul nostru nu am luat în considerare alți factori care influențează dezvoltarea psihică a pacienților cu PKU, cum ar fi valoarea phe plasmatice diferențiată în funcție de perioadele critice, variabilitatea phe plasmatice la același pacient sau valoarea IQ a părinților. De asemenea determinările phe plasmatice au fost efectuate la intervale neregulate, mai mari decât cele recomandate, astfel încât valoarea ICD calculată de noi ar putea să nu reflecte fidel controlul dietetic realizat de pacienți. Menționăm că monitorizarea phe plasmatice ar trebui să se realizeze săptămânal până la vârsta de 2 ani, de 2 ori pe lună între 2 și 6 ani, lunar între 6 și 16 ani și o dată la 2-3 luni după vârsta de 16 ani [13]. Tratamentul dietetic este extrem de restrictiv și exclude din alimentație alimentele cu conținut proteic ridicat, cum ar fi carnea, laptele, ouăle, unele cereale și legume; permite consumul în cantitate măsurată a fructelor și legumelor și a alimentelor speciale cu conținut proteic scăzut (sărace în phe) și necesită suplimentarea cu aminoacizi esențiali. Pacienții din studiul nostru au avut dificultăți în menținerea tratamentului dietetic datorită restricțiilor alimentare severe din dietă, datorită costului ridicat și dificultății de procurare a alimentelor speciale cu conținut proteic scăzut, dar mai ales datorită lipsei unor dieteticieni sau nutriționiști

specializați în PKU, care să adapteze dieta în funcție de vârsta și necesitățile fiecărui pacient. La acestea se asociază în unele cazuri complianța scăzută a părinților sau a copiilor la regimul dietetic restrictiv. Limitele studiului nostru sunt reprezentate de numărul mic de pacienți din fiecare lot, numărul redus și frecvența neregulată a determinărilor phe plasmatice.

Concluzii

Coeficientul de inteligență al pacienților cu fenilcetonurie este influențat de vârsta la care se inițiază tratamentul și de gradul de control al tratamentului dietetic. Acești factori nu explică însă în totalitate performanța cognitivă obținută de pacienții din studiul nostru. Studiile pe un număr mai mare de pacienți, care să ia în considerare și alți factori care interferează cu dezvoltarea cognitivă, ar putea aduce informații suplimentare.

Bibliografie

1. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella DF, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63-70.
2. Sitta A, Barschak AG, Deon M, Barden AT, Biancini GB, Vargas PR, et al. 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.
3. 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.
4. Trefz FK, Cipicic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treatment patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(2):145-148.
5. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008;95(1-2):17-20.
6. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472-478.
7. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev* 2010;81(1):200-211.
8. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Stanbury J, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: Mc Graw Hill; 2001. p.1667-1724.
9. Vulturar R, Benga I, Benga G. 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.
10. Schuler A, Somogyi C, Toros I, Pataki L, Mate M, Kiss E et al. A longitudinal study of phenylketonuria based on the data of the Budapest screening center. *Eur J Pediatr* 1996;155(1):S50-S52.
11. Williamson ML, Koch R, Azen C, Chang C. Correlates of intelligence test results in treated phenylketonuric children.

Pediatrics 1981;68:161-167.

12. Brum VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. Mol Genet Metab 2010;99:S18-S21.

13. Blau N, Burgard P.(2005). Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin. In: Blau N, Hoffmann G, Leonard J, Clarke J editors. **Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases**. Heidelberg: Springer; 2005. p.25-34.

14. Burgard P, Bremer HJ, Buhrdel P, Clemens PC, Monch E, Przyrembel H et al. Rationale for the German recommendation

for phenylalanine level control in phenylketonuria. Eur J Pediatr 1997; 158:46-54.

15. Van Zutphen 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.

16. Ogier H, Aicardi J. Metabolic Diseases. In: Aicardi J. editor. **Diseases of the Nervous System in Childhood**. London: MacKeith Press; 1998. p. 250-290.

17. Popescu V. Neurologie Pediatrică. vol.2. București: Teora; 2001. p.1528-1542.