

INFLUENȚA DIETEI FĂRĂ FENILALANINĂ ASUPRA DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE ÎN FENILCETONURIE

Șef Lucr. Dr. Dana Teodora Anton-Păduraru¹, Dr. Ioana Grigore²,
Conf. Dr. Georgeta Diaconu¹, Conf. Dr. E. Cîrdeiu¹

¹Clinica III Pediatrie, Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași
²Spitalul Clinic de Urgențe pentru copii „Sf. Maria“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Fenilcetonuria (PKU) a fost mult timp o boală incurabilă. În ultimele decade, diagnosticul precoce prin screening neonatal și introducerea dietei fără fenilalanină au influențat pozitiv dezvoltarea neurologică a acestor pacienți. Patogenia disfuncției cognitive este încă necunoscută, deși s-au realizat progrese importante în cunoașterea acestei boli. În literatură, accentul se pune pe influența concentrațiilor crescute ale fenilalaninei din creier ca substrat patologic al retardului mental. În afara neurotoxicității fenilalaninei, un factor important poate fi și deficitul aminoacizilor neutri în creier, care afectează funcția cognitivă în fenilcetonurie. Dezvoltarea mintală depinde de momentul începerii tratamentului și de respectarea acestuia. Copiii cu PKU tratați precoce și continuu vor avea coeficientul de inteligență normal, dar sub media pentru populația generală. În concluzie, cascada patogenezei disfuncției cerebrale în fenilcetonurie începe cu efectul concentrațiilor sanguine crescute ale Phe asupra transportului metaboliților prin bariera hemato-encefalică, la care se adaugă deficitul cerebral de aminoacizi neutri. Dieta fără fenilalanină rămâne tratamentul de primă intenție în prevenirea retardului neuropsihic.

Cuvinte cheie: fenilcetonurie, retard mental, dietă

Fenilcetonuria (PKU) este o boală monogenică în care mutațiile genei localizate pe cromozomul 12q22-24, care codifică fenilalanin-hidroxilaza (PAH), cauzează o activitate enzimatică hepatică deficitară, care conduce la creșterea fenilalaninei (Phe) în sânge și țesuturi. Acumularea Phe la nivel plasmatic și tisular cu scăderea biosintezei de tirozină este implicată în patogeneza PKU (1).

Williams (2011) clasifică PKU într-o formă clasică în care nivelul de Phe este peste 1.200 μmol/l și o formă medie, în care concentrația Phe este cuprinsă între 600-1.200 μmol/l.

La nou-născuții cu PKU concentrația serică a Phe la naștere este în limite normale, dar crește în primele zile de viață. Unii autori consideră că valorile crescute ale Phe și mai puțin ale tirozinei cauzează leziuni cerebrale care conduc la apariția retardului mental și a crizelor epileptice (2). În absența tratamentului întârzierea în dezvoltarea cognitivă devine evidentă după vârsta de 6 luni și este progresivă (3).

Patogenia disfuncției cognitive nu este încă bine cunoscută. Creșterea nivelului sanguin de Phe permite acumularea unui număr mare de metaboliți la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu efect toxic, care determină leziuni cerebrale difuze localizate în special la nivelul căilor dopaminergice ale regiunii dorso-laterale ale cortexului prefrontal și în substanța albă (4). Datele din literatură susțin că Phe în exces interferează cu sinteza proteinelor cerebrale implicate în formarea mielinei și a neurotransmițătorilor (5,6).

Surtees și Blau (2005) consideră că afectarea transportului aminoacizilor neutri cu lanț lung (LNAA) prin bariera hemato-encefalică este esențială în patogeneza disfuncției mintale la pacienții cu PKU (Fig. 1).

Fenilalanina pătrunde în creier folosind transportorul LAT1 al aminoacizilor cu lanț lung, în competiție cu alți 8 aminoacizi (tirozină, triptofan, valină, isoleucină, leucină, treonină, metionină,

Adresa de corespondență:

Dr. Dana Teodora Anton, Clinica III Pediatrie, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași
e-mail: antondana66@yahoo.com

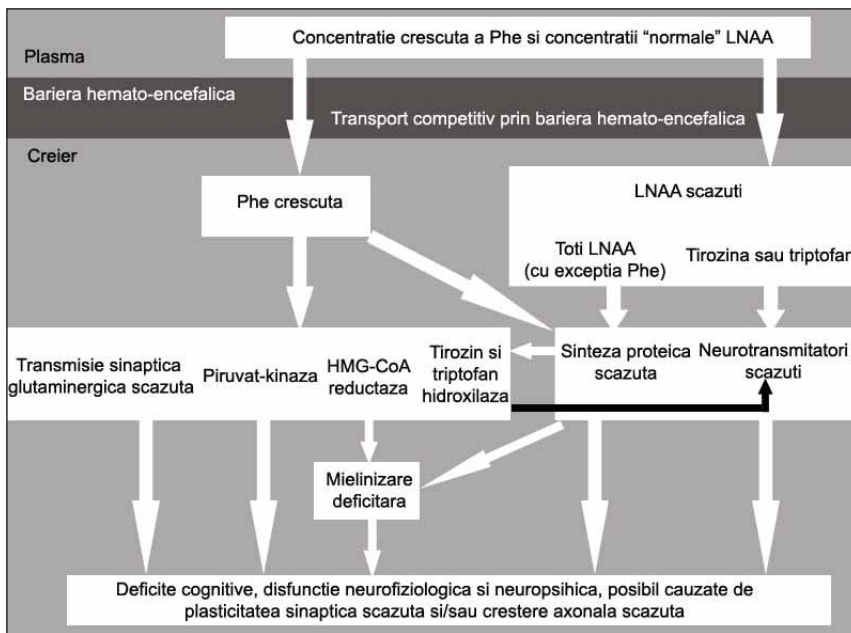


FIGURA 1. Patogeneza disfuncției mentale în fenilcetonurie (după Van Spronsen F., Hoeksma Marieke, Reijngoud D.J. 2009)

histidină). Afinitatea transportorului LAT1 pentru Phe este mare, conducând la o viteză de transport crescută chiar și numai la concentrații moderat crescute ale acesteia. Fenilalanina este transportată preferențial prin bariera hemato-encefalică în detrimentul altor LNAA, rezultând concentrații cerebrale crescute ale Phe și concentrații cerebrale scăzute ale altor LNAA (8,9).

La pacienții cu deficit moderat de PAH cu o concentrație moderat crescută a Phe s-au găsit concentrații scăzute ale neurotransmițătorilor și s-a sugerat că deficiența de dopamină are ca rezultat deficite la nivelul cortexului prefrontal. Comparativ cu deficitul de dopamină, deficitul de serotonină are influență mai mare, determinând disfuncție psihosocială și afectarea funcției cognitive (10).

Din punct de vedere neurobiologic, sinteza proteinelor cerebrale, în special a mielinei, este esențială pentru dezvoltarea și funcționarea normală a creierului. Concentrațiile scăzute ale oricărui LNAA determină nu numai niveluri scăzute ale mielinei, dar și ale altor proteine, inclusiv ale enzimelor cerebrale tirozin-hidroxilază, triptofan-hidroxilază și piruvat-kinază (11).

Disfuncția cognitivă la bolnavii cu PKU poate fi explicată prin două ipoteze.

1. Cortexul prefrontal este afectat de concentrațiile scăzute ale dopaminei, consecință a scăderii disponibilității tirozinei, care este precursorul căii dopaminergice.
2. Concentrațiile crescute ale Phe sunt datorate scăderii biosintezei mielinei, formării sinapselor și arborizației dendritice.

Pérez-Deñas (2006) a observat la pacienții cu PKU la care tratamentul dietetic a fost inițiat pre-

coce o corelație între volumul substanței albe și valoarea serică a Phe. De asemenea, Vilaseca (2010) a remarcat la 27 dintre pacienții cu PKU tratați modificări ale volumului substanței cerebrale albe și cenușii în funcție de respectarea cu strictețe a dietei.

Dezvoltarea mentală depinde de momentul diagnosticului, precocitatea începerii tratamentului și de continuitatea acestuia.

Diagnosticul tardiv sau lipsa de complianță la tratamentul conduc la apariția simptomelor caracteristice bolii: miros specific al pielii, părului și urinei, hipotonia trunchiului, hipertonia extremităților, iritabilitate, leziuni cutanate, fotosensibilitate, comportament autist, convulsii recurente.

Un control metabolic necorespunzător are consecințe severe asupra dezvoltării neuropsihomotorii, care variază în funcție de vârstă.

Sugarii cu PKU prezintă retard mental, microcefalie, convulsii, tulburări de comportament, tulburări de creștere și leziuni cutanate de tip eczema-like (13,14,15).

Tabloul clinic la copii cuprinde disfuncție mentală, tulburări de memorie, deficit de atenție, tulburări de comportament, leziuni cutanate de tip eczema-like (13,14,15).

Adolescenții cu PKU prezintă tulburări neuropsihice, depresie, anxietate, leziuni cutanate de tip eczema-like (13,14,15).

Karimzadeh (2012) a urmărit 105 pacienți diagnosticați cu PKU și a observat prezența sindromului hiperkinetic cu deficit de atenție la 85,7% dintre pacienți, a comportamentului autist la 57,1%, a tulburărilor de opoziție în 84,2% și a tulburărilor anxioase la 74,2%. Autorul a evidențiat o legătură de cauzalitate între prezența acestor probleme de comportament și nivelul seric al Phe (3).

Într-un studiu realizat în 2010 pe un lot de 20 de copii diagnosticați cu forma clasică de PKU și tratați precoce, da Silva a urmărit performanțele intelectuale ale acestora. Autorul a concluzionat că diagnosticul precoce asociat cu un control riguros al dietei și al nivelului Phe poate împiedica apariția deteriorării cognitive caracteristică PKU, dezvoltarea cognitivă a acestor copii fiind în general în limite normale, ceea ce le permite o bună integrare în societate. În cazurile în care nu se reușește menținerea nivelului scăzut de Phe se precizează că apar tulburări ale funcțiilor executive cu repercusiuni asupra capacităților de învățare și adaptării sociale (6).

Gassio (2005) a evaluat cognitiv 37 de pacienți cu PKU, observând că toți prezentau întârziere de diferite grade în dezvoltarea mintală, probleme de orientare vizuală și spațială, tulburări ale funcțiilor executive și atenției comparativ cu grupul de control și că toate aceste probleme cognitive erau în relație directă cu valorile crescute de Phe înregistrate în primii 6 ani de viață (16).

Vilaseca (2010) consideră că la pacienții cu PKU gradul de inteligență este în corelație directă cu respectarea dietei atât în primii 6 ani de viață, cât și ulterior, recomandând continuarea cu strictețe a tratamentului dietetic indiferent de vârstă (1).

CONCLUZII

1. Cascada patogenezei disfuncției cerebrale în fenilketonurie începe cu efectul concentrației crescute a fenilalaninei plasmatice asupra transportului metaboliților prin bariera hemato-encefalică, la care se adaugă deficitul cerebral de aminoacizi neutri.
2. Dieta fără fenilalanină rămâne tratamentul de primă intenție în prevenirea retardului neuro-psihic la pacienții cu fenilketonurie.
3. Tratamentul dietetic strict este esențial mai ales în copilărie, dar trebuie respectat toată viața.

Influence of Phenylalanine-free diet on neuro-psychological development in phenylketonuria

Dana Teodora Anton-Păduraru, Ioana Grigore², Georgeta Diaconu¹, E. Cîrdeiu¹

¹*IIIrd Pediatrics Clinic, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

²*Children's Emergency Hospital "Sf. Maria", Iasi*

ABSTRACT

Phenylketonuria has long been an incurable disease. In the last decades, early detection by newborn screening and the introduction of phenylalanine-free diet have positively influenced the neuro-psychological development of these patients. The pathogenesis of cognitive dysfunction is still unknown although there has been significant progress in understanding the disease. In literature, the emphasis is on increased concentrations of phenylalanine in the brain, as pathological substrate of mental retardation. However, in addition to phenylalanine neurotoxicity, a deficit in neutral amino acids in the brain may be an important factor that affects cognitive function in phenylketonuria. Mental development depends on when the treatment is initiated and its continuation. In children with phenylketonuria treated early and continuously, intelligence quotient is normal, but below the average for the general population. In conclusion, the pathogenetic cascade of brain dysfunction in phenylketonuria starts with the effect of the high blood Phe concentration on metabolite transport through blood-brain barrier associated with a deficit of neutral amine acids in the brain. Dietary phenylalanine restriction remains the treatment of choice, especially during childhood.

Key words: phenylketonuria, mental retardation, diet

Phenylketonuria (PKU) is a monogenic disease in which mutations in the gene located on chromosome 12q22-24, which encodes phenylalanine-hydroxylase (PAH), cause impaired liver enzyme ac-

tivity resulting in increased phenylalanine (Phe) levels in blood and tissues. Accumulation of Phe in plasma and tissues with decreased tyrosine biosynthesis is involved in the pathogenesis of PKU (1).

Williams (2011) classified PKU as classical, in which Phe level is over 1200 micromol/l and an moderate, in which Phe concentration is between 600-1200 micromol / L.

In newborns with PKU, Phe serum concentration at birth is normal, but increases in the first days of life. Some authors believe that elevated levels of Phe and less of tyrosine cause brain lesions that give rise to mental retardation and seizures (2). In the absence of treatment the delay in cognitive development becomes apparent after 6 months of age and is progressive (3).

The pathogenesis of cognitive dysfunction is still not well known. High blood Phe level allows accumulation of large numbers of metabolites in the central nervous system (CNS) with toxic effect that causes diffuse brain lesions located especially in the dopaminergic pathways of the dorsolateral prefrontal cortex and white matter (4). Data in the literature suggest that excess Phe interferes with brain protein synthesis involved in the formation of myelin and neurotransmitters (5,6).

Surtees and Blau (2005) believe that impaired transport of long-chain neutral amino acids (LNAA) through the blood-brain barrier is essential in the pathogenesis of mental dysfunction in patients with PKU (Fig. 1).

Phenylalanine enters the brain through LAT1 transporter of long chain amino acids competing with other 8 amino acids (tyrosine, tryptophan, valine, isoleucine, leucine, threonine, methionine, histidine). LAT1 transporter affinity for Phe is high, leading to a high speed transport even at moderately elevated Phe concentrations. Phenylalanine is mainly transported across blood-brain barrier to the

detriment of other LNAA, resulting in elevated brain Phe concentrations and low brain concentrations of other LNAA (8,9).

In patients with moderate PAH deficiency and moderately elevated Phe concentration low levels of neurotransmitters were found and it was suggested that dopamine deficiency results in prefrontal cortex deficits. Compared with dopamine deficiency, serotonin deficiency has greater influence causing psychosocial dysfunction and impaired cognitive function (10).

Neurobiologically, brain protein synthesis, particularly myelin, is essential for normal brain development and functioning. Low concentrations of any LNAA determine not only low levels of myelin but also of other proteins, tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase and pyruvate-kinase brain enzymes included (11).

Cognitive dysfunction in patients with PKU can be explained by two hypotheses.

1. Prefrontal cortex is affected by low dopamine levels, consequence of decreased availability of tyrosine, precursor of dopaminergic pathway.
2. Elevated Phe concentrations are due to decreased myelin biosynthesis, synapses formation and dendritic branching.

Pérez-Dueñas (2006) found in patients with PKU on early dietary treatment a correlation between white matter volume and serum Phe level. Also, Vilaseca (2010) noted in 27 of the treated patients with PKU changes in cerebral white and gray matter volume depending on strictly following the diet.

Mental development depends on how early the diagnosis is made, early initiation and continuation of treatment.

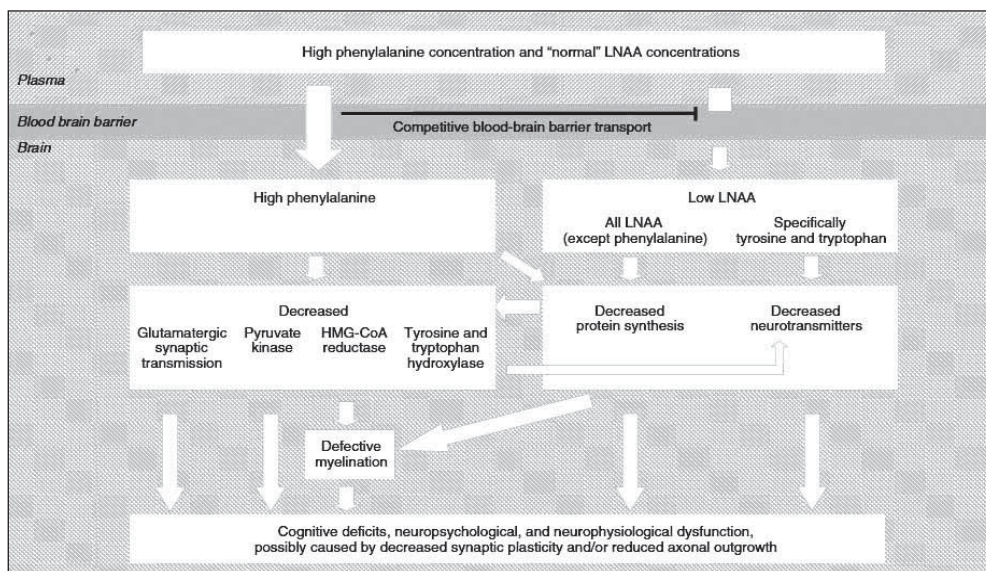


FIGURE 1. Pathogenesis of mental dysfunction in phenylketonuria (Van Spronsen F., Hoeksma Marieke, Reijngoud D.J. 2009)

Late diagnosis and lack of treatment compliance lead to the characteristic symptoms of the disease: specific odor in the breath, skin, hair and urine, trunk hypotonia, hypertonia of extremities, irritability, skin lesions, photosensitivity, autistic behavior, recurrent seizures.

Inadequate metabolic control has severe consequences on neuropsychomotor development, which varies according to age.

Infants with PKU present mental retardation, microcephaly, seizures, behavioral and growth disorders, and eczema-like skin lesions (13,14,15).

In children, the clinical picture includes mental dysfunction, memory impairment, attention deficit, conduct disorders, eczema-like skin lesions (13, 14,15).

Teenagers with PKU present neuropsychiatric disorders, depression, anxiety, eczema-like skin lesions (13,14,15).

Karimzadeh (2012) followed 105 patients diagnosed with PKU and noted the presence of attention deficit hyperactivity syndrome in 85.7% of patients, autistic behavior in 57.1%, opposition disorders in 84.2%, and anxious disorders in 74.2%. The author has shown a causal link between the presence of these behavioral problems and serum Phe levels (3).

In a study conducted in 2010 on a series of 20 children diagnosed with classical PKU and early treated, da Silva assessed their intellectual performance. The author concluded that early diagnosis associated with strict dietary control of Phe levels may prevent the occurrence of characteristic cognitive impairment, the cognitive development of

these children being generally within normal limits allowing them to easily integrate into the society. The failure to maintain low Phe levels results in executive function disorders with repercussions on learning and social adaptation skills (6).

Gassio (2005) assessed cognitive function in 37 patients with PKU noting that all had varying degrees of delayed mental development, visual-spatial orientation problems, impaired executive function and attention compared to the control group and that these cognitive problems were directly related to elevated Phe levels recorded during the first 6 years of life (16).

Vilaseca (2010) believes that in patients with PKU intelligence quotient is directly related to dietary compliance in the first 6 years of life and later, recommending strict dietary treatment regardless of age (1).

CONCLUSIONS

1. The *cascade of the pathogenesis* of brain dysfunction in PKU starts with the effect of high blood phenylalanine concentration on metabolite transport across blood-brain barrier to which brain deficit in anime acids is added
2. Phenylalanine-free diet remains the first-choice treatment in preventing neuropsychological retardation in patients with phenylketonuria.
3. Strict dietary treatment is essential especially in childhood, but sticking to it for life is recommended.

REFERENCES

1. Vilaseca M.A., Lambruschini N., Gómez-López L., Gutiérrez A., Fusté E., Gassió R. et al. – Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp*, 2010;25(1):60-66.
2. Williams D., Berger G., Timothy G., Andrew's – Disease of the skin. *Clinical Dermatology*. Elsevier/Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 11th edition, 2011.
3. Karimzadeh P., Reza Alaei M., Zarafshan H. – The association between EEG abnormality and behavioral disorder: developmental delay in phenylketonuria. *ISRN Pediatrics*, 2012;10:1-4.
4. Anderson P.K., Wood S.J., Francis D.E., Coleman L., Anderson V., Boneh A. – Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol*, 2007; 32(2):645-68.
5. Kalbiye Y., Vanli L., Yilmaz E., Tokatli A., Anlar B. – Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol*, 2006;2(11):987-90.
6. Da Silva G.K., Lamônica D.A.C. – Performance of children with phenylketonuria in the developmental screening test-Denver II. *Pro-Fono Revista de Atualização Científica*, 2010;22(3):345-351.
7. Suertes-Blau Gassio Rosa, Artuch R., Vilaseca Maria Antonia, Fuste Eugenia, Boix Cristina, Sans Anna et al. – Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a paediatric population. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005, 47: 443-448.
8. Van Spronsen F.J., de Groot M., Hoeksma Marieke, Reijngoud D.J., van Rijn Margreet – Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010, 33: 671-676.
9. De Groot M.J., Hoeksma M., Blau N., Reijngoud D.J., Van Spronsen F.J. – Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Molecular Genetics and Metab* 2010; 99: S86–S89.
10. Van Spronsen F., Hoeksma Marieke, Reijngoud D.J. – Brain dysfunction in phenylketonuria (PKU): Is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 46-51.

11. **Anderson P., Leuzzi V.** – White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metab* 2010; 99: S3–S9.
12. **Pérez-Dueñas B., Pujol J., Soriano-Mas C., Ortiz H., Artuch R., Vilaseca M.A. et al.** – Global and regional volume changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology*, 2006;66:1074-8.
13. **Ten Hoedt A., De Sonnevile L., Francois B., Ter Horst N., Janssen M., Rubio-Gozalbo M. et al.** – High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with pkenylketonuria : a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 165-171.
14. **Berecki Monica Alina, Benga Ileana, Palade Steluța, Vulturar Romana** – Dezvoltarea neuropsihică în fenilcetonurie – studiu clinic. *Clujul Medical* 2010; 83 (4): 669-674.
15. **Anderson P., Wood S., Francis Dorothy, Coleman L., Warwick Linda, Casanelia Sue et al.** – Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Dev Med Child Neurol*, 2004; 46: 230–238.
16. **Gassio R., Artuch R., Vilaseca M.A., Fusté E., Boix C., Sans A. et al.** – Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol*, 2005;47:443-8.