



Case Report

Diagnosis of Phenylketonuria in an autistic Teenager: A Case Report

Ahmad Vosughi Motlagh ¹ , Ali Abaszade Ganji ² , Molood Safarirad ^{1,*} 

¹ Department of Pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Student Research Committee, Faculty of Medicine, North Khorasan university of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

* **Corresponding author:** Molood Safarirad, Department of Pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. E-mail: dr.safarirad@yahoo.com

DOI: [10.52547/nkums.13.2.86](https://doi.org/10.52547/nkums.13.2.86)

How to Cite this Article:

Vosughi Motlagh A, Abaszade Ganji A, Safarirad M. Diagnosis of Phenylketonuria in an autistic Teenager: A Case Report. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**13**(2):86-89. DOI: 10.29252/nkjms-130211

Received: 21 Nov 2020

Accepted: 03 Feb 2021

Keywords:

Phenylketonuria (PKU),
Phenylalanine, Iran, Autism
Spectrum Disorder (ASD),
Intellectual Disability

Abstract

Phenylketonuria (PKU) is a rare genetical disorder resulting of mutation of PAH gene. Early diagnosis and proper dietary regimen play a key role in the control of PKU. Delay of the diagnosis and initiation of appropriate diet may lead to developmental and/or neurological impairments including intellectual disability and autism spectrum disorder (ASD). Here we report a 15 years and 9 month boy which presented with ASD and his younger sister. In the further investigations, he was diagnosed with PKU. After initiation of phenylalanine-restricted diet, his symptoms decreased. The important point is that a missed metabolic disorders including PKU may be the reason of developmental and neurological impairments. So we recommend to assess this patients for metabolic diseases.



تشخیص فنیل کتونوریا در یک نوجوان مبتلا به اوتیسم: گزارش یک مورد

احمد وثوقی مطلق^۱، علی عباسزاده گنجی^۲، مولود صفاری راد^{۱*}^۱ دپارتمان اطفال، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

* نویسنده مسئول: مولود صفاری راد، دپارتمان اطفال، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل:

dr.safarirad@yahoo.com

DOI: 10.52547/nkums.13.2.86

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۱۰	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۵	فنیل کتونوریا (PKU) یک بیماری ژنتیکی نادر است که در نتیجه جهش در ژن PAH ایجاد می شود. تاخیر در تشخیص و شروع رژیم غذایی مناسب می تواند موجب ایجاد اختلالات رشدی و/یا نورولوژیک شامل ناتوانی ذهنی و اختلال طیف اوتیسم (ASD) شود. ما یک پسر ۱۵ سال و ۹ ماهه را که با تظاهرات ASD مراجعه کرده بود و خواهر کوچکترش را گزارش میکنیم. در بررسی های بیشتر تشخیص داده شد که این پسر PKU دارد. بعد از شروع رژیم غذایی مناسب، علائم وی کاهش یافت. باید توجه شود که یک بیماری متابولیک تشخیص داده نشده، میتواند موجب عقب ماندگی های رشدی و ذهنی شود. برای همین ما توصیه میکنیم که این بیماران از نظر بیماری های متابولیک بررسی شوند.
واژگان کلیدی:	
فنیل کتونوریا (PKU)، فنیل آلانین، ایران، طیف اختلالات اوتیسم، ناتوانی ذهنی	

مقدمه

مداخلات روانشناختی و دارویی (به عنوان مثال متیل فنیدیت ، Risperidone، Atomoxetine و Aripiprazole) مفید باشد (۴).

گزارش مورد

یک پسر ۱۵ ساله و ۹ ماهه از خانواده سالم غیر منتسب با وزن ۶۵ کیلوگرم ، قد ۱۷۵ سانتی متر و درجه بلوغ جنسی ۵ (SMR)، به دلیل عقب ماندگی ذهنی و اختلالات رفتاری به ما ارجاع شد. وی سابقه تشنج داشت اما از داروهای ضد تشنج استفاده نمی کرد. بیمار به دلیل بی قراری سرتراپین مصرف می کرد اما توسط والدین اش به صورت خودسر قطع شد. پدربزرگ او ضریب هوشی پایینی (IQ) داشت. اگرچه وی در حال ارزیابی از نظر اوتیسم بود، اما با شک به PKU، آزمایش سرمی فنیل آلانین را انجام دادیم که نتیجه آن ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر بود که تشخیص PKU را تأیید می کند. برای رد کردن فرم غیر کلاسیک PKU، ما او را به انستیتوی پاستور ایران (IPI) ارجاع کردیم که نتایج تأیید کننده PKU کلاسیک بود. او اولین فرزند خانواده بود. فرزند دوم و سوم طبیعی بودند در حالی که فرزند چهارم دختری بود که آزمایش غربالگری فنیل آلانین غیرطبیعی داشت. وزن تولد وی ۲۶۵۰ گرم و قد تولد ۵۰ سانتی متر بود. آزمایش سطح سرمی فنیل آلانین را برای وی درخواست کردیم که نتیجه آن ۱۶ میلی گرم در دسی لیتر بود. بنابراین تشخیص PKU قطعی شد. او برای ارزیابی بیشتر به IPI ارجاع شد که نتایج تأیید کننده PKU کلاسیک بود. رژیم غذایی مناسب همراه با شیر مخصوص برای هر دوی آنها آغاز شد.

یک اختلال ژنتیکی است که به دلیل اختلال در متابولیسم فنیل آلانین ایجاد می شود. این اختلال اولین بار توسط Asbjørn Følling در سال ۱۹۳۴ توصیف شده است، در حالی که Quastel. Jervis مکانیسم دقیق این اختلال را در سال ۱۹۵۳ پیدا کرد. نام این بیماری به دلیل سطح بالای فنیل آلانین خون و دفع کتون در ادرار انتخاب شده است (۱). علت این اختلال جهش در ژن PAH در کروموزوم ۱۲q۲۲.۳ است که آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) را کد می کند. آنزیم PAH، فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل می کند در نتیجه کمبود آن باعث به تجمع فنیل آلانین در بدن می شود. تجمع بیش از حد فنیل آلانین و محصولات جانبی سمی آن منجر به اختلالات مختلف عصبی و رشدی می شود (۲). PKU بر اساس فنیل آلانین سرم بیمار به چهار نوع مختلف طبقه بندی می شود که شدیدترین نوع آن، گروه کلاسیک است (۳).

ASD نوعی اختلال رشد عصبی در دوران کودکی است که با اختلال در ارتباطات اجتماعی و تعامل ، وجود رفتارهای کلیشه ای و محدودیت علاقه شناخته می شود. این اختلال یک بیماری واحد نیست ، بلکه یک فنوتیپ پیچیده است که شامل گروهی از صفات پیوسته است. اگرچه علت اصلی آن هنوز به طور کامل مشخص نیست ، اما چندین فاکتور از جمله عوامل محیطی ، اختلالات متابولیک و اختلالات ژنتیکی مورد برایش مطرح شده است. تشخیص بر اساس شرح حال کامل کودک که معمولاً از والدین گرفته می شود و مشاهده تعاملات کودک طی ترکیبی از ارزیابی ها با والدین و بزرگسالان ناآشنا است. به نظر می رسد

روش اصلی درمان باقی مانده است، اما نشان داده شده است که استفاده از روشهای درمانی جدید مانند استفاده از محصولات مبتنی بر glycomacropeptide (GMP) که دارای سطح فنیل آلانین پایین و طعم خوب است، سودمند هست (۱۰).

از آمینو اسید بزرگ خنثی (Large Neutral Amino Acid) می توان به عنوان مهار کننده رقابتی ناقل های فنیل آلانین در روده و مغز استفاده کرد (۱۱). دوز دارویی tetrahydropterin (BH4) موجب کاهش سطح فنیل آلانین سرم می شود (۱۲). همچنین Sapropterin hydrochloride موجب پایداری آنزیم PAH را می شود (۱۳). نتیجه استفاده از روش جایگزینی آنزیم با PAH یا فنیل آلانین آمونیاک لیا ز نیز رضایت بخش است (۱۴). پیوند سلول های بنیادی کبد برای تغییر جمعیت سلول های جهش یافته به سلول های سالم، در یک مدل حیوانی انجام شده است که موفقیت آمیز بوده است (۱۵). همچنین استفاده از آدنوویروس به عنوان حامل برای ادغام توالی های ژن طبیعی در DNA سلولهای کبدی جهش یافته، ثمربخش بوده است (۱۶).

بیمارانی که بعد از بزرگسالی، رژیم غذایی خود را در متوقف کرده اند در مقایسه با گروه شاهد و بزرگسالی که محدودیت های غذایی را رعایت کردند، به طور قابل توجهی سرعت واکنش کمتری داشتند، همچنین در ایشان قدرت تمرکز و حافظه کمی ضعیف تر بود. برخی از آنها دچار عوارض عصبی شدند و حتی در موارد معدودی قدرت بینایی شان را دست دادند. اما هنگامی که به رژیم غذایی بازگشتند، این شکایات در برخی از آنها بهبود یافت و حتی معکوس شد (۱۷). با اختلال عملکرد PAH، تولید تیروزین به میزان قابل توجهی کاهش می یابد که برای تولید ملانین ضروری است. بنابراین PKU موجب می شود که مو و پوست پیگمانته نشوند و دارای رنگ روشن می شوند (۱۸). در بیمار ما، پس از شروع رژیم غذایی مناسب، موها پیگمانته شدند و تغییر رنگ دادند.

نتیجه گیری

بسیار مهم است که PKU را به موقع تشخیص دهید و برای جلوگیری از آسیب های ذهنی و جسمی آن، رژیم غذایی مناسب را شروع کنیم و بیمار را به طور منظم پیگیری کنیم. از طرف دیگر، در افراد جوانی که اختلالات نورولوژیک و/یا جسمی دارند، باید اختلالات متابولیک زمینه ای را مد نظر داشت. برای همین انجام تست های متابولیک از جمله سطح فنیل آلانین سرم در این بیماران، برای رد کردن بیماری های متابولیک توصیه می شود.

References

1. Kumari Jha P, Chaudhary N, Abhinav P. A Case Report: Phenylketonuria in a one-year-old child from India. *IAIM*. 2017;4(9):187-190.
2. Soltani Z, Karami F, Yassaee V, Hashemi Gorji F, Talebzadeh M, Miryounesi M. First Case Report of EX3del4765 Mutation in PAH Gene in Asian Population. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(2):e21633. doi: 10.5812/ircmj.21633 pmid: 27175306
3. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*.

در پیگیری ۲ ماهه، کودک کوچکتر مشکلی نداشت، وضعیت رفتاری قرزند بزرگتر بهتر شد و رنگ موهای وی تیره تر گردید.

بحث

مقالات مختلفی در مورد بیماران PKU درمان نشده که به ASD مبتلا شده اند وجود دارد. در یک مطالعه آنالیزی گذشته نگر که توسط el ftoth انجام شد، ۳۲۰ کودک مبتلا به ASD از نظر بیماری های متابولیک بررسی شدند که ۷ نفر (۲٫۱۹٪) از آن ها فنیل کتونوریا داشتند (۵).

Serdar AE، یک مورد PKU تشخیص داده نشده را که بعداً با ASD مراجعه کرد را گزارش نموده است. بعد از تایید تشخیص PKU برای وی رژیم غذایی درمانی شروع شد. بعد از یک دوره که علایم وی بهبود نسبی یافت، بیمار دچار بیمار دچار مشکلات خلقی همراه با خشونت و اضطراب شد. برای همین رژیم غذایی وی را سبک تر کردند که این امر منجر به بهبود نسبی علایم شد (۶). در تضاد با این گزارش مورد، بعد از شروع رژیم درمانی، بیمار ما دچار بدتر شدن علایم نشد. دلیل این امر ممکن هست تفاوت در رژیم های درمانی باشد.

در مطالعه ای که توسط Sadek AA انجام شد، نشان داده شد که شیوع ASD در بیماران فنیل کتونوریا ۵۰٫۴٪ هست و اینکه بروز ASD در بیماران فنیل کتونوریا با زمان شروع رژیم درمانی، به طور معناداری رابطه عکس دارد (۷).

میزان بروز ASD در PKU طی ۲۰ سال گذشته به طور چشمگیری کاهش یافته است. این پیشرفت، نتیجه انجام آزمایش غربالگری PKU در بدو تولد است. در کودکان درمان نشده، هیپرفنیل آلانینمی می ممکن است اثر نورو توتوکسیک داشته باشد، با جذب سایر آمینو اسیدها مقابله کرده و همچنین، میزان پایین تیروزین منجر به تولید ناکافی دوپامین و سروتونین در نواحی قشر پیش فرونتال می شود. در مجموع، این اختلالات ممکن است به آسیب ساختاری مغز، ناتوانی ذهنی و اختلالات روانپزشکی بیانجامد (۸).

PKU در میان نژاد سفید بیشترین شیوع را دارد و تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰ هزار تولد اتفاق می افتد. معمولاً در آزمایشهای غربالگری نوزادان تشخیص داده می شود. درمان زودهنگام غذایی که شامل یک رژیم کم پروتئین با محدودیت فنیل آلانین می باشد، می تواند از ایجاد اختلالات و عوارض جانبی جلوگیری کند. اگر PKU درمان نشود، منجر به اختلال عصبی پیشرونده و برگشت ناپذیر از جمله ناتوانی ذهنی شدید، صرع و اختلالات خلقی می شود (۹). همچنین، ممکن است نشانه هایی از جمله اگزما، کاهش مو، رنگدانه عنبیه، عدم رشد، میکروسفالی، صرع و بوی "موش مانند" مشاهده شود. اگرچه رژیم غذایی به عنوان

2011;104 Suppl:S2-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.017 pmid: 21937252

4. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5. doi: 10.1038/s41572-019-0138-4 pmid: 31949163

5. El Ftoth W, El Naby SAA, Abd El Hady NMS. Autism Spectrum Disorders: The Association with Inherited Metabolic Disorders and Some Trace Elements. A Retrospective Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(5):413-420. doi: 10.2174/1871527318666190430162724 pmid: 31208314

6. Serdari AE, Zompola C, Evangeliou A. Delayed phenylketonuria diagnosis: a challenging case in child psychiatry. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;**34**(1):127-130. doi: 10.1515/jpem-2020-0243 pmid: 33185574
7. Sadek AA, Hassan MH, Mohammed NA. Clinical and neuropsychological outcomes for children with phenylketonuria in Upper Egypt; a single-center study over 5 years. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;**14**:2551-2561. doi: 10.2147/NDT.S176198 pmid: 30323604
8. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol*. 2008;**23**(3):307-314. doi: 10.1177/0883073807308698 pmid: 18079313
9. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008;**29**(1):31-41. pmid: 18566668
10. Strisciuglio P, Concolino D. New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites*. 2014;**4**(4):1007-1017. doi: 10.3390/metabo4041007 pmid: 25375236
11. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis*. 2006;**29**(6):732-738. doi: 10.1007/s10545-006-0395-8 pmid: 16988900
12. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr*. 1999;**135**(3):375-378. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70138-1 pmid: 10484807
13. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. *Am J Hum Genet*. 2007;**81**(5):1006-1024. doi: 10.1086/521879 pmid: 17924342
14. Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;**96**(5):2339-2344. doi: 10.1073/pnas.96.5.2339 pmid: 10051643
15. Harding CO, Gibson KM. Therapeutic liver repopulation for phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2010;**33**(6):681-687. doi: 10.1007/s10545-010-9099-1 pmid: 20495959
16. Ding Z, Georgiev P, Thony B. Administration-route and gender-independent long-term therapeutic correction of phenylketonuria (PKU) in a mouse model by recombinant adeno-associated virus 8 pseudotyped vector-mediated gene transfer. *Gene Ther*. 2006;**13**(7):587-593. doi: 10.1038/sj.gt.3302684 pmid: 16319947
17. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahning K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;**12**(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2 pmid: 29025426
18. Heath C, Silverberg N. Disorders of Pigmentation. *Therap Pediatr Dermatol*. 2016:169-181. doi: 10.1007/978-3-319-43630-2_11