

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Baltosios smegenų medžiagos pažeidimas esant fenilketonurijai. Literatūros apžvalga

White Matter Disturbances in Phenylketonuria. Literature Review

Jonė Rinkevičiūtė VI kursas, 12 gr.

Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Darbo vadovas

Prof. (HP) dr. Loreta Cimbalistienė

Katedros vadovas

Prof. (HP) dr. Algirdas Utkus

2023-05-16

Studento elektroninio pašto adresas: jone.rinkeviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Fenilketonurija yra reta medžiagų apykaitos liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Dėl *PAH* geno mutacijų organizme atsiranda fenilalanino hidroksilazės trūkumas, kuris sutrikdo fenilalanino vertimą į tiroziną, todėl susidaro jo perteklius kraujyje, toksiškai veikiantis smegenis. Ligos paplitimas pasaulyje siekia 1 iš 24 000 žmonių. Išsivysčiusiose šalyse ankstyva fenilketonurijos diagnostika galima dėl visuotinio naujagimių tikrinimo programos. Anksti pradėjus gydymą išvengiamas ligos progresavimas ir psichikos, elgesio, neurologinių ir fizinių sutrikimų atsiradimas. Baltosios medžiagos pakitimai randami nepriklausomai nuo gydymo pradžios. Dažniausi pakitimai stebimi magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose yra intramielinė edema, paveikianti periventrikulinę sritį. Ikiklinikiniams smegenų baltosios medžiagos pakitimams nustatyti jautresnis tyrimo metodas yra difuzijos kurtozės vaizdinimas. Dėl netinkamo gydymo laikymosi ar vėlyvos gydymo pradžios pacientams išsivysto įvairaus laipsnio protinė negalia. Stebimi atvejai, kai fenilketonurija sergantis asmenys su aukšta fenilalanino koncentracija kraujyje išsaugo normalų IQ, tačiau vyraujantys patogenezės mechanizmas išlieka neaiškus, yra pateikiamos tik juos aiškinančios hipotezės. Svarbu visiems sergantiems fenilketonurija atlikti vaizdinius tyrimus ir tęsti būklės sekimą vėliau gyvenime, kad daugiau būtų surinkta duomenų apie pokyčius baltajai medžiagai ir kokį poveikį turi ankstyvas ar vėlyvas gydymas.

Raktažodžiai: smegenų baltoji medžiaga, pažeidimai, fenilketonurija.

SUMMARY

Phenylketonuria is a rare autosomal recessive metabolic disorder. Mutations in the *PAH* gene result in a lack of phenylalanine hydroxylase in the body, which disrupts the translation of phenylalanine into tyrosine, resulting in an excess of it in the blood which is toxic to the brain. The prevalence of the disease in the world is 1 in 24,000 people. In developed countries, early diagnosis of phenylketonuria is possible due to the newborn screening program. Early treatment prevents disease progression and the development of mental, behavioural, neurological, and physical disorders. Regardless of treatment initiation time, all found cases had white matter disturbances. The most common changes seen in magnetic resonance imaging are intramyelinating oedema affecting the periventricular region. Diffusion kurtosis imaging was found to be the more appropriate examination method for detecting subclinical changes in cerebral white matter. In addition, inadequate adherence to treatment or late initiation of treatment results in varying degrees of mental disability. It has been noticed that in some cases individuals with phenylketonuria and high blood phenylalanine concentration preserve a normal IQ, but the prevailing mechanism of pathogenesis remains unclear, and only hypotheses are presented to explain them. It is important to perform imaging tests on all patients with phenylketonuria and continuously assess them later in life to gather more data on white matter changes and the effect of early versus late treatment.

Keywords: white matter, brain, disturbances, abnormalities, damage, lesion, injury, phenylketonuria.

IVADAS

Fenilketonurija (FKU) yra reta medžiagų apykaitos liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu. (1) Šios ligos paplitimas labai skiriasi etninėse žmonių grupėse ir geografiniuose regionuose, visame pasaulyje ji paveikia maždaug 1 iš 24 000 žmonių. Didžiausias paplitimas aptinkamas Europoje ir Viduriniųjų Rytų šalyse. (2) Europoje ligos paplitimas siekia 1 iš 10 000. (1) Nors fenilalanino hidroksilazės trūkumas yra dažniausias aminorūgščių apykaitos sutrikimas, tačiau tiksli fenilketonurijos patofiziologija ir jos poveikio smegenims mechanizmas išlieka neaiškus. (1) (3) Tačiau žinoma, kad liga paveikia smegenis, ypač baltąją medžiagą, ir šie pakitimai stebimi atlikus vaizdinius tyrimus. Dėl smegenų pažeidimo sutrinka ir tam tikros kognityvinės funkcijos, kyla neuropsichiatrinių bei judesio problemų, traukulių priepuolių, bet minėti sutrikimai dažniau pasireiškia negydomiems pacientams. (1) (3) (4)

Nors daugelyje išsivysčiusių šalių vykstantis visuotinis naujagimių tikrinimas dėl fenilketonurijos (5) palengvina ankstyvos diagnozės nustatymą ir gydymo paskyrimą, vis dar yra nemažai šalių, kuriose atsiranda nediagnozuotų atvejų dėl nevykstančio ar nepakankamos apimties tikrinimo šalyje, dėl vėlai pradėtos naudoti naujagimių tikrinimo programos, pavyzdžiui, Egiptas (2015 m.), ir dėl atvykstančių imigrantų iš šalių, kuriose naujagimiai netikrinami. (6) Tokie asmenys gyvena su įvairiais ligos sukeltais sutrikimais, todėl yra svarbu žinoti, kaip paveikiamos žmogaus smegenys, kad būtų galima atpažinti ir anksčiau pradėti fenilketonurijos gydymą. (3) Darbo tikslas yra apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą, susijusią su pokyčiais smegenų baltojoje medžiagoje sergant fenilketonurija.

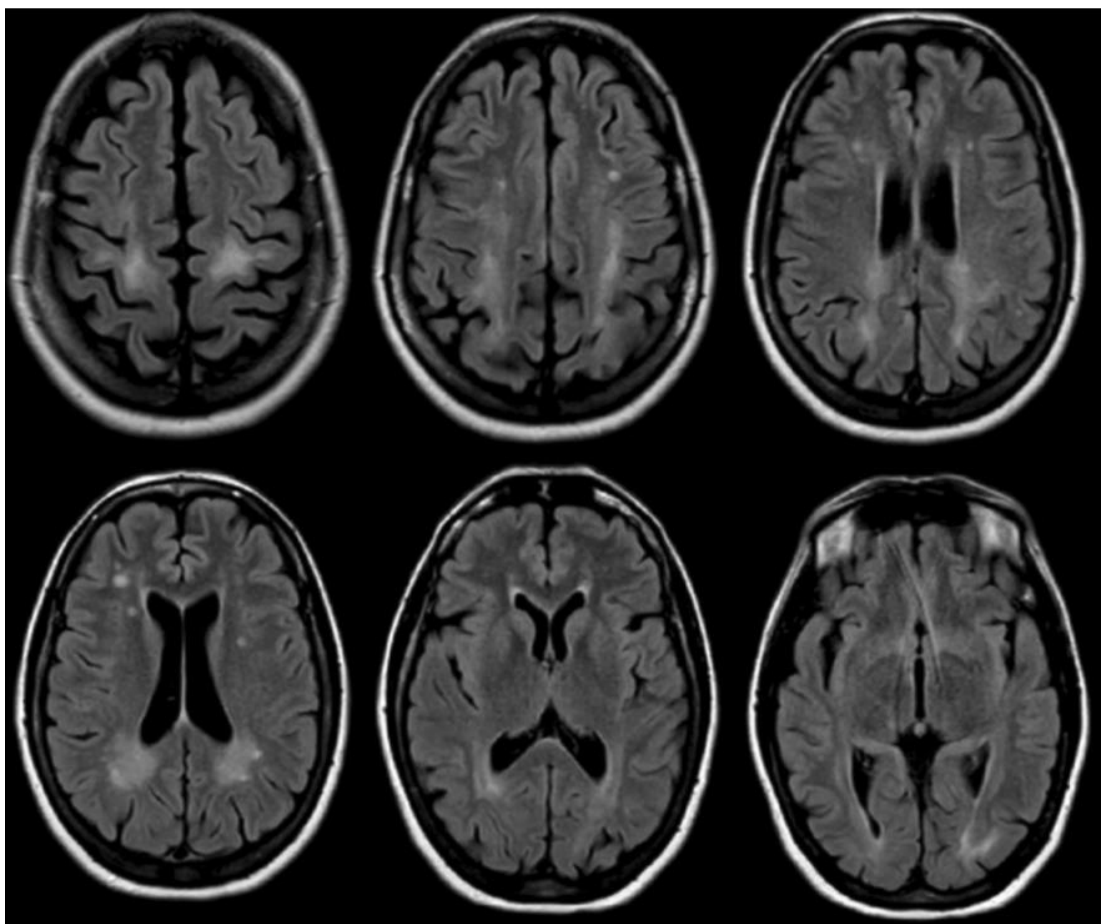
LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Klinikinis ligos aprašymas

Negydamas fenilketonurijos simptomai progresuoja ir sukelia negrįžtamą neurologinį pažeidimą naujagimystėje, toliau vystosi psichikos, elgesio, neurologiniai ir fiziniai sutrikimai. Dažniausiai pasireiškia vidutinis arba stiprus intelekto vystymosi sutrikimas (intelekto koeficientas (IQ) ≤ 50), egzema, plaukų slinkimas, odos, plaukų ir rainelės pigmentacija dėl sutrikusios melanino sintezės, sutrikęs augimas, mikrocefalija ir neurologiniai sutrikimai, tokie kaip epilepsija, tremoras, galūnių spastiškumas ir registruojamos elektroencefalogramos (EEG) anomalijos. Taip pat būdingas padidėjęs raumenų tonusas, hiperrefleksija, parkinsoniniai

požymiai, sutrikusi eiseną. Beveik visiems negydomiems pacientams pasireiškia elgesio sutrikimų, tokių kaip autizmo spektro, hiperaktyvumo, būdingas agresyvumas, nerimas, depresija. Sergantiems būna būdingas specifinis pelių kvapas dėl fenilacetato išskyrimo su šlapimu ir prakaitu. (7) (8) (9) Smegenų baltosios medžiagos pažeidimai gali neigiamai paveikti smulkiosios motorikos ir vizualinius erdvinius gebėjimus bei sulėtinti informacijos apdorojimo greitį, dėl to sudėtingesnėms užduotims atlikti FKU sergantiems asmenims reikia daugiau laiko. (10) Fenilketonurijos sukelti smegenų pažeidimai koreliuoja su fenilalanino kiekiu kraujyje ir smegenų vystymosi stadija: vaisiui dėl motininės FKU gali išsivystyti mikrocefalija, neuronų netekimas ir *corpus callosum* hipoplazija, pirmaisiais gyvenimo metais yra rizika atsirasti įgytai mikrocefalijai, sunkiai kognityvinei negaliai ir epilepsijai dėl sinaptogenezės sutrikimo, vėlyvoje vaikystėje gali atsirasti dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sindromas (ADHD), kalbos atsilikimas ir sumažėjęs IQ, o paaugliams ir suaugusiesiems paveikiamos vykdomosios funkcijos ir nuotaika. (11) Ligonų ūgis ir svoris naujagimystėje ir kūdikystėje yra panašus į sveikų vaikų, tačiau nustatyta, kad per pirmuosius 4 metus, kai augimą daugiausiai lemia mitybos veiksniai, jie būna žemesni ir mažesnio svorio nei būdinga tam amžiui. Taip pat pastebėtas sulėtėjęs augimas fenilketonurija sergantiems asmenims iki 18 m. (12)

Smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose dažnai matomi baltosios medžiagos pakitimai net ir gydytuose pacientuose. Dažniausi pakitimai yra intramielininė edema, paveikianti periventrikulinę sritį. Lengvesni pakitimai stebimi pakaušinėje skiltyje, o sunkesnis pažeidimas progresuoja rostraliai į kaktinę skiltį. (13) Aukštomis fenilalanino koncentracijoms kraujyje jautriausios vietos yra regimasis laidas, *corpus callosum*, požievinė ir periventrikulinė baltoji medžiaga, žievės hipokampiniai keliai (angl. *cortico-hippocampal relay circuits*) ir prekaktinės žievės aksonų jungtys. (11) MRT T2 ir FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) sekose aukštas signalo intensyvumas negydytuose pacientuose atspindi hipomielinizaciją, o anksti gydytuose pacientuose intramielininę edemą. Tačiau šie pokyčiai geriausiai matomi difuzijos sekoje (angl. *diffusion-weighted*) ir difuzijos tenzorius vaizdinime (angl. *diffusion-tensor imaging*). (14) Anksti gydytų asmenų baltosios medžiagos hiperintensyvumai MRT kyla labiau dėl ląstelių debrio, padidėjusio intraceliulinio skysčio arba dismielinizacijos, bet ne dėl demielinizacijos. (15) Tyrimais nustatyta, kad norint išvengti baltosios medžiagos pokyčių, matomų didelio signalo intensyvumo vietomis MRT vaizduose, fenilalanino koncentracija kraujyje turėtų būti mažesnė nei 514,3 mmol/l). (16)



1 pav. Sergančiojo fenilketonurija galvos smegenų MRT, baltosios smegenų medžiagos pažeidimas. Pastaba: Smegenų MRT FLAIR seka aksialinis pjūvis. Matomi išplitę ir simetriniai baltosios medžiagos pažeidimai, ypač momens pakaušinėje srityje. Paveikslėlis paimtas iš Jaulent P, Charriere S, Feillet F, Douillard C, Fouilhoux A, Thobois S. Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *J Neurol.* 2020 Feb 1;267(2):531–42. (17)

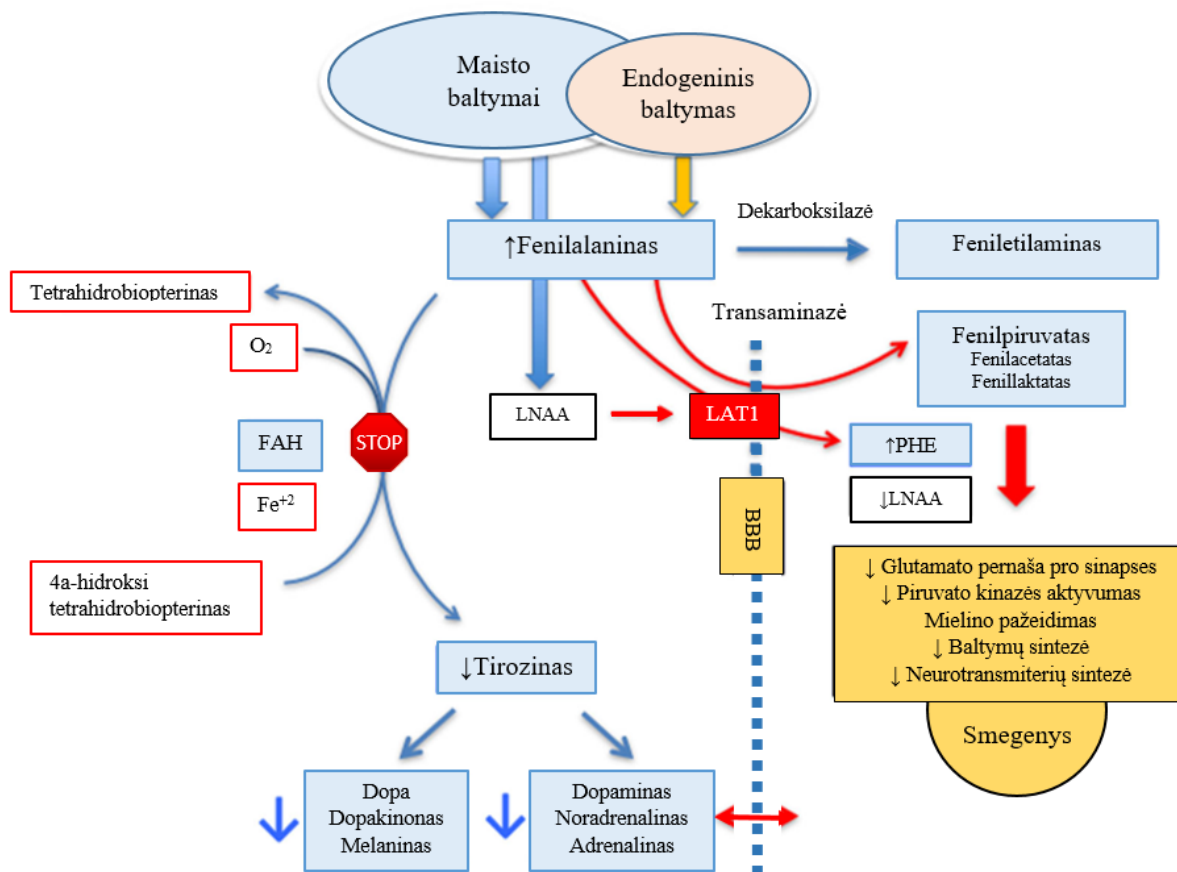
1.2 Ligos mechanizmai ir patologija

Fenilketonurija susergama dėl *PAH* gene atsiradusio patogeninio varianto. (3) *PAH* genas lokalizuojasi 12 chromosomoje (q22-24.1 regione). Yra žinoma, kad daugiau nei 1200 mutacijų gene, koduojančiame fenilalanino hidroksilazę (FAH), sukelia šio fermento trūkumą. (7) Rečiau FAH trūkumą gali sukelti tetrahidrobiopterino (BH4) trūkumas dėl paveldimų biopterino sintezės defektų. (3) FAH fermentas daugiausiai ekspresuojamas kepenyse (taip pat inkstuose ir kasoje) ir yra atsakingas už fenilalanino (Phe) vertimą į tiroziną, šiai reakcijai vykti reikalingas ir kofaktorius BH4 bei molekulinis deguonis su neheminė geležimi. (2) Per dieną su maistu gaunamo fenilalanino šiuo keliu jo turi būti metabolizuojama apie 90%. (3) Sergant

fenilketonurija dėl FAH trūkumo fenilalanino koncentracija plazmoje padidėja ir smegenyse pasiekia toksinį lygį. Fenilalanino perteklius paverčiamas į smegenims labai toksiškus junginius – fenilpiruvatą, fenilacetatą ir fenilaktatą. Tuo tarpu cirkuliuojančio tirozino kiekis mažėja ir sutrinka jo metabolitų, tokių kaip dopaminas, noradrenalinas ir adrenalinas, sintezė. (18) Taip pat padidėjusi fenilalanino koncentracija smegenyse dėl pakitusio tirozino ir triptofano pasisavinimo bei tirozino ir triptofano hidroksilazių metabolizmo neigiamai veikia katecholaminų ir serotonino sintezę. (8) Fenilalanino metabolizmas vyksta ir kitu keliu – aminorūgštis transamininama į fenilpiruvatą, kuris su kitais ketonais pašalinamas su šlapimu fenilacetato, fenilacetilglutamino ir fenilaktato pavidalu, tačiau šis metabolizmo kelias yra mažiau efektyvus nei hidroksilinimas. (8)

Fenilketonurijos patogenezėje yra labai svarbus *LATI* nešiklis, dar žinomas kaip *SLCA7A5*, prie kurio jungiasi aromatinės (fenilalaninas, tirozinas ir triptofanas) bei kitos didelio molekulinio svorio neutralios aminorūgštys (angl. *Large neutral amino acid* (LNAA)), tokios kaip leucinas, izoleucinas, valinas, metioninas ir histidinas. *LATI* pro nuo natrio priklausomus kanalus šias aminorūgštis perneša per hematoencefalinį barjerą iš kraujo į smegenis. (2) *LATI* yra ekspresuojamas ant smegenų kapiliarų endotelio ląstelių luminalinės ir abluminalinės membranos. Kadangi šio nešiklio afinitetas LNAA yra labai didelis, tai jis visada būna prisotintas. (3) Fenilalaninas turi didžiausią afinitetą *LATI* nešikliui ir esant aukštai fenilalanino koncentracijai kraujyje yra blokuojamas kitų LNAA įsisavinimas, todėl smegenyse sumažėja baltymų ir neurotransmiterių sintezė. (19)

Nors smegenų funkcijos sutrikimo patogenezė ir tikslūs fenilalanino neurotoksiškumo mechanizmai sergant fenilketonurija iki galo yra neišaiškinti (8), tačiau esant hiperfenilalaninemijai pastebėtas sumažėjęs baltymų sintezės ir LNAA transportavimo į centrinę nervų sistemą (CNS) greitis, fenilalanino oligomerų ir į amiloidą panašių fibrilių susidarymas bei sutrikusi energijos apykaita ir mielinizacija. (9) Fenilalaninas taip pat gali slopinti cholesterolio ar kitų smegenyse esančių lipidų sintezę, taip paveikdamas mielino gamybą. (2) Demielinizacija arba hipomielinizacija sąlygoja sumažėjusį informacijos perdavimo greitį neuronuose, o tai paveikia aukšto lygio protines funkcijas, tokias kaip pažinimas, elgesys ir emocijos. (9) Pacientams, sergantiems FKU, kas 4 savaites vėluojant pradėti gydymą, IQ sumažėja maždaug keturiais taškais. Todėl yra stipriai rekomenduojama gydymą pradėti ne vėliau kaip 10 – ają gyvenimo dieną. (1) Vis dėlto yra atvejų, kai negydytiems ligoniams su aukštu fenilalanino kiekiu kraujyje IQ išlieka normalus, tačiau po tuo slypintis mechanizmas lieka neaiškus. (20)



2 pav. Neurologinio pažeidimo mechanizmas sergant fenilketonurija. Phe – fenilalaninas, LNAA - didelio molekulinio svorio neutralios aminorūgštys, BBB – hematoencefalinis barjeras. Pastaba: schema paimta iš Rausell D, García-Blanco A, Correcher P, Vitoria I, Vento M, Cháfer-Pericás C. Newly validated biomarkers of brain damage may shed light into the role of oxidative stress in the pathophysiology of neurocognitive impairment in dietary restricted phenylketonuria patients. *Pediatr Res.* 2019 Jan;85(2):242–50. (18)

1.3 Gydomo metodai

Fenilketonurijos gydymo pagrindinis tikslas yra užkirsti kelią neurokognityviniams ir psichosocialiniams sutrikimams palaikant fenilalanino koncentraciją plazmoje rekomenduojamose tikslinėse ribose. (21) Vyrauja nutarimas, kad gydymo nereikia skirti anksčiau negydytam pacientui, jeigu jo fenilalanino kiekis kraujyje yra mažesnis nei 360 $\mu\text{mol/l}$, gydymas skiriamas tik esant didesnei nei 600 $\mu\text{mol/l}$ koncentracijai. Pirmus 12 gyvenimo metų siūloma fenilalanino koncentraciją palaikyti iki 360 $\mu\text{mol/l}$. (1) Taip pat rekomenduojama visą gyvenimą palaikyti stabilią fenilalanino koncentraciją kraujyje, kuri būtų $< 600 \mu\text{mol/l}$, nes tai 30% sumažina tikimybę turėti prastesnes kognityvines funkcijas.

(22) Fenilalanino hidroksilazės trūkumas klasifikuojamas į lengvą fenilalaninemiją (kai fenilalanino koncentracija yra 120 – 360 μmol/l ir gydymas nereikalingas) ir fenilketonuriją (>360 μmol/l), kuri toliau gali būti skirstoma į jautrią BH4 ir nejautrią BH4. (3)

Fenilalaniną ribojanti dieta apima natūralaus baltymo suvartojimo ribojimą, maisto raciono papildymą aminorūgščių mišiniais, turinčiais mažai ar išvis neturinčiais fenilalanino, ir mažai baltymų turinčio maisto vartojimą. Natūralaus baltymo suvartojimo ribojimas pagrįstas fenilalanino kiekiu, reikalingu grynajai baltymų sintezei (pvz., nuo amžiaus priklausomam augimui, anabolizmo ir katabolizmo pusiausvyrai ligos laikotarpiu), ir FAH trūkumo sunkumu. Didelio molekulinio svorio neutralių aminorūgščių (LNAA) papildymas maiste galimas, jeigu pacientas netoleruoja fenilalaniną ribojančios dietos. LNAA sudaro šakotosios (valinas, leucinas ir izoleucinas) ir aromatinės (tirozinas, triptofanas, treoninas, metioninas ir histidinas) aminorūgštys. (2) Šios aminorūgštys konkuruoja su fenilalaninu dėl jungimosi prie to paties nešiklio (*LAT-1*), kad pereitų hematoencefalinį barjerą. (18) Todėl skiriant didesnius nei įprastai kitų LNAA kiekius siekiama sumažinti šią konkurenciją ir į smegenis patenkančio fenilalanino kiekį. (19)

Glikomakropeptidas yra mažai Phe turintis baltymo pakaitalas, gaminamas iš sūrio išrūgų. Dėl ekstrahavimo proceso galutiniame produkte lieka nedidelis kiekis Phe, kuris gerai gydomiems fenilketonurija sergantiems vaikams padidina Phe koncentraciją kraujyje, jeigu glikomakropeptidas skiriamas visa baltymo pakaitalo doze. Tai svarbu, kai aminorūgščių dieta keičiama baltymo pakaitalu. (23) Tačiau glikomakropeptido mišiniai savo sudėtyje neturi tirozino, triptofano, arginino, cisteino ir histidino ir turi mažai metionino ir leucino, todėl būtinas jų praturtinimas šiomis aminorūgštimis. (3) Vis dėlto yra duomenų, kad tirozino koncentracija kraujyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp asmenų, kurie žymiai daugiau suvartojo tirozino laikydamiesi mažai Phe turinčios dietos bei papildomai vartodami sintetines aminorūgštis, ir asmenų, vartojusių glikomakropeptido produktus su papildomomis aminorūgštimis. Taip pat glikomakropeptido produktai buvo labiau priimtini pacientams nei aminorūgščių, nes turėjo malonesnį skonį. (24)

Papildomas tirozino vartojimas yra viena iš naujų gydymo strategijų, kuri buvo ištirta ir kaip papildomas, ir kaip alternatyvus gydymo būdas. Tačiau nebuvo pakankamai įrodymų, kad tirozino papildymas maiste turėtų reikšmingos įtakos neuropsichologinių funkcijų rezultatams. (25)

Sapropterino terapija indikuojama ir esant BH4 trūkumui, nes sapropterinas yra sintetinis BH4 analogas. Vartojant vaistą sukuriama kofaktoriaus perteklius, dėl kurio aktyvinamas liekamasis FAH fermentas. Tačiau iškyla hipofenilalaninemijos rizika. (2)

Jautrumas BH4 apibūdinamas kaip fenilalanino sumažėjimas $\geq 30\%$ po vienkartinės 20 mg/kg dozės. (7) Prieš skiriant gydymą sapropterinu naujagimystėje svarbu nustatyti, ar pacientas jautrus BH4, nes nuo to priklauso gydymo pasirinkimas: jeigu visiškai jautri BH4, tai skiriamas tik sapropterinas, o jeigu iš dalies jautri, tai kartu skiriama fenilalaniną ribojanti dieta. Pradėjus gydymą kasdien reikia griežtai sekti fenilalanino koncentraciją kapiliariniame kraujyje, kad būtų galima apskaičiuoti vidutinę Phe koncentraciją ir laipsniškai titruoti Phe suvartojimą iki tikslinio intervalo. (26) BH4 gydymo veiksmingumas buvo stebimas ir MRT vaizduose. Po 6 mėn. gydymo sekamiems pacientams atlikus pakartotinius MRT tyrimus buvo nustatytas pagerėjimas (MD reikšmių padidėjimas) net 8 tiriamose srityse iš 10 (prefrontalinėje, *centrum semiovale*, momens pakaušinėje, *putamen*, *corpus callosum* kūne ir *splenium*, gumbure ir hipokampe). Žymus MD padidėjimas labiausiai stebimas *corpus callosum* kūne, jis tapo beveik identiškas kontrolinei grupei. (27)

Pegvaliazės terapija yra fermento pakaitinė terapija su PEGilinta rekombinantine *Anabaena variabilis* fenilalanino amoniako liaze (PAL). Ji taikoma vyresniems nei 16 m. asmenims. Šis fermentas nepriklausomai nuo FAH ir BH4 fenilalaniną paverčia į nekenksmingus junginius: transcinaminę rūgštį ir amoniaką, kuris vėliau iki šlapalo metabolizuojamas kepenyse. Vis dėlto pradėjus anksti gydymą (iki 1 m. amžiaus) visiems pacientams susidaro antikūnai prieš PEG ir PAL. (7) Gydymas pegvaliaze skiriamas pacientams, kurių Phe koncentracija kraujyje yra $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ nepaisant jau pradėto gydymo. Terapija pradama trejais etapais (indukcija, titracija ir palaikymas) siekiant sumažinti hipersensitivityumo reakcijos vaistui, nes anafilaksijos reakcijos tikimybė išlieka viso gydymo laikotarpiu. Jeigu po 16 sav. maksimalios 40 mg poodinės injekcijos kasdienės dozės gydymo nepasiekiamas atsakas, tai gydymą reikia nutraukti. (28) Klinikiniuose tyrimuose buvo įrodytas vaisto veiksmingumas, per 24 mėn. vartojant vaistą 60,7 % tiriamųjų pasiekė $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ Phe koncentraciją kraujyje. (29)

Vis dar atliekami klinikiniai tyrimai su genų ir iRNR terapija, nes idealiausiu atveju ji atkurtų FAH aktyvumą kepenyse. (3) iRNR pakaitinė terapija pelių modeliniuose tyrimuose turėjo gerų rezultatų. Žmogaus FAH iRNR, inkapsuluota lipidų nanodalelėje, nunešama į hepatocitų citoplazmą, kur iškart pradamas gaminti funkcionuojantis FAH fermentas. (30)

METODAI IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA

Teikiama literatūros apžvalga. Literatūros paieška atlikta naudojant PubMed, Embase, Cochrane library ir Google Scholar elektroninėmis duomenų bazėmis, taip pat ieškant aktualių

publikacijų naudotos literatūros nuorodų sąrašė. Ieškoti straipsniai anglų kalba, pasirinkti ne senesni nei 5 metų. Paieška duomenų bazėse vykdyta taikant raktažodžius: white matter, brain, disturbances, abnormalities, damage, lesion, injury, phenylketonuria. Iš viso atrinkta 15 straipsnių, kurie pasirodė aktualiausi. Atrinkti tie straipsniai, kurie nurodė, kokie pažeidimai atsirado baltajai smegenų medžiagai sergant fenilketonurija, kokius funkcinis pokyčius tai sukėlė ir kaip ankstyvas bei vėlyvas gydymas turėjo įtakos jų dinamikai.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

1 Lentelė. Rezultatų lentelė.

	Tyrimo tipas	Tyrimo imtis (amžius)	Vaizdinimo radiniai	Diagnozės laikas	Gydymas
Yildiz et al (2018) (35)	Retro-spektyvinis	10 (19 – 36 m.)	BM hiperintensyvumo židiniai (5). Periventrikuliniai pažeidimai, pakaušio sritis, smegenų ir smegenėlių atrofija (1). BM pažeidimas ir hipointensyvumas <i>corpus callosum</i> srityje ir pamato branduoliuose (1). Deš. hipokampo sklerozė ir abipusis periventrikulinis BM pažeidimas (1). Gilus periventrikulinis pažeidimas ir deš. temporalinės arachnoidinės cistos (1). MRT be reikšmingos patologijos (4).	Vėlai	Vėlai
Sadek et al (2018) (36)	Kohortinis	113 (1 – 204 mėn.)	KT atlikta 64 pacientams: nustatyti atrofiniai pokyčiai (39). MRT atlikta 20 pacientų: nustatyta BM liga (13)	Vėlai (110) Anksti (3)	Vėlai
Hellewell et al (2021) (37)	Kohortinis replikacinis	20 (vid. 36,3)	86 proc. tiriamųjų BM buvo normali. 20 proc. bendras smegenų tūris sumažėjęs, tikėtina dėl baltosios medžiagos sumažėjimo.	Nenurodo	Nenurodo
	Atvejo serijų	2 (25 – 26 m.)	Periventrikulins BM hiperintensyvumas, sunkiausias arčiau skilvelių su plitimu į parietopakaušinę sritį. Atlikus kurtozės matavimus, nustatyti ryškūs regioniniai periventrikuliniai pakitimai.	Anksti	Nenurodo

Pilotto et al (2021) (38)	Skers- pjūvio	19 (30 – 45 m.)	MRT: BM hiperintensyvumų nestebėta.	Nenu- rodo	Anksti (10) Vėlai (9)
Mainka et al (2021) (39)	Multi- centri- nis	26 (18 – 69 m.)	MRT atliktas tik 6 pacientams: difuziniai BM pakitimai (3) ir gliozė viršutiniame kaktiniame vingyje (1). MRT be pakitimų (2).	Vėlai	Vėlai
González et al (2018) (41)	-	15 (8 – 18 m.)	MRT: nežymios periventrikulinės anomalijos (11). Norma 3 atvejuose. Visoje ETPKU grupėje sumažėjusios MD reikšmės abipus <i>corpus callosum</i> kūne ir <i>splenium</i> srityje, <i>superior longitudinal fasciculus</i> , <i>corona radiata</i> ir vidinės kapsulės užpakalinėje kojųje. RD reikšmės labai panašios, tačiau sumažėjusios RD reikšmės rastos ir vidinės kapsulės priekinėje kojųje ir <i>cerebral peduncle</i> .	Anksti	Anksti
Liemburg et al (2022) (46)	-	64 (6 – 18 m.)	IQ vėlyvoje vaikystėje ir ankstyvoje paauglystėje buvo susijęs su didesne Phe koncentracija kraujyje per pirmąjį gyvenimo mėnesį.	Anksti	Anksti
Hawks et al (2019) (43)	Kohor- tinis	35 (7 – 21 m. m.)	DTI ir MRT: matomas reikšmingas amžiaus poveikis, kuo tiriamieji vyresni, tuo vidutinis MD ir RD sumažėjo, o vidutinis FA padidėjo. Stebimi dideli ir plačiai paplitę baltosios medžiagos vientisumo pakitimai.	Anksti	Anksti
Clocks in et al. (2021) (44)	Tęstinis tyrimas	22 (9 – 35 m.)	AFQ analizė: 14 baltosios medžiagos laiduose MD sumažėjimas daugiau užpakalinėse nei priekinėse jų dalyse. IQ normalus	Anksti	Anksti
Jalent et al (2020) (17)	Atvejo serijų tyrimas	8 (19 – 54 m.)	MRT: nežymūs hiperintensyvumai periventrikulinėje BM (2), momens pakaušinėje srityje (1), abipusis, simetrinis pakaušinės srities hiperintensyvumas (1), difuziniai, dideli periventrikulinės BM pažeidimai, dominuojantys užpakalinėje srityje (1), dideli simetriniai BM pažeidimai (1), difuzinis, simetrinis BM pažeidimas, daugiausia kaktinėje momens srityje,	Anksti (6) Vėlai (2)	Anksti (2) Vėlai (1) Netai- kyta (1) Nėra duome- nų (4)

			kartu su abipusiu regos nervo hipersignalu ir difuzine žievės subkortikine atrofija (1), ryški abipusė žievinė požievinė momens ir pakaušio skilčių atrofija ir BM pažeidimai (1)		Dieta buvo nutraukta (8)
van Vliet et al (2019) (21)	Atvejų serijų	16 (8 – 57 m.)	MRT: pakitimai baltojoje medžiagoje. T2W sekoje BM hiperintensyvūs židiniai.	Vėlai	Negydyti arba vėlai
Chen et al (2019) (31)	Atvejo aprašymas	1 (60 m.)	Abipusis simetrinis difuzinis BM hiperintensyvumas, daugiausiai apimantis kaktinę, momeninę, pakaušinę ir periventrikulinę sritis.	Vėlai	Negydytas
Wang et al (2018) (32)	Atvejo aprašymas	1 (21 m.)	Hiperintensyvumas periventrikulinėse ir subkortikinėje BM. MRT: leukodistrofija su simetriškais abipusiais pažeidimais giliojoje smegenų BM. Hiperintensyvumas pakaušinėje, momeninėje, kaktinėje ir toliau plintančiose srityse.	Vėlai	Vėlai
Liu et al (2018) (33)	Atvejo aprašymas	1 (29 m.)	MRT: abipus pakaušinės ir momeninės sričių matomas simetrinis didelis intensyvumas giliojoje smegenų BM.	Vėlai	Vėlai
Palaiodimou et al (2020) (34)	Atvejo aprašymas	1 (24 m.)	MRT: periventrikuliniai ir <i>corpus callosum</i> BM hiperintensyvumai.	Anksti	Anksti

BM – smegenų baltoji medžiaga

ETPKU – anksti gydyti fenilketonurijos pacientai

DTI – angl. *Diffusion tensor imaging*

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

AFQ – angl. *Automated Fiber-Tract Quantification*

RD – angl. *radial diffusivity*

MD – angl. *mean diffusion*

FA – angl. *fractional anisotropy*

1.1 Sergančiųjų fenilketonurija pakitimai smegenų baltojoje medžiagoje

Nepriklausomai nuo diagnozės laiko ar gydymo pradžios rastose naujose publikacijose buvo stebimi baltosios medžiagos pakitimai. Trijuose aprašytuose atvejuose pacientai fenilketonurijos diagnozės sulaukė suaugusiojo amžiuje (60 m., 21 m., 29 m.), jiems gydymas buvo pradėtas iškart po diagnozės, o jų MRT vaizduose buvo matomi dideli baltosios medžiagos pažeidimai: abipusis simetrinis difuzinis hiperintensyvumas kaktinėje,

momeninėje, pakaušinėje ir periventrikulinėje srityse (31) ir plitimas į giliają baltąją medžiagą. (32) (33) Kitame aprašytame atvejuje 5 metų pertrauka nuo anksti pradėto mažai fenilalanino turinčios dietos gydymo sukėlė panašius, bet mažiau išreikštus, pokyčius MRT vaizduose, hiperintensyvumai stebėti periventrikulinėje ir *corpus callosum* srityse. (34) Didesnės apimties atvejų serijos tyrime taip pat gauti panašaus pažeidimo MRT vaizdai, kuriuose matyti hiperintensyvūs židiniai baltojoje medžiagoje, bet pacientams (N=16) liga nustatyta ir pradėta gydyti anksti. (21)

Tipiški fenilketonurijai smegenų baltosios medžiagos pažeidimai stebimi Yildiz Celik et al. 2018 m. atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame 5 tiriamiesiems MRT T2 ir FLAIR sekomis nustatyti hiperintensyvumai abipus periventrikulinėje, momens pakaušinėje, kaktinės momeninėje, pakaušinėje, abipus *corona radiata* ir *centrum semiovale* bei *corpus callosum* srityse. Visi 10 tiriamųjų sirgo epilepsija, 3 iš jų refleksine, kuri būdinga prie metabolinių sutrikimų. (35) Epilepsija pasireiškia negydomiems pacientams (3), o šiuo atveju nors gydymas buvo pradėtas vėlai, 9 atvejais dietos laikymosi kokybė varijavo ir palaipsniui mažėjo. (35) Kitas kohortinis tyrimas (N = 113) taip pat nustatė traukulius 21,2% (N = 24) atvejų, kai jų gydymas buvo pradėtas vėlai. Didžiajai daliai asmenų kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose buvo matomi atrofiniai smegenų pokyčiai (39 atvejuose iš 64 tirtų), o MRT tyrimu 13 atvejų iš 20 tirtų nustatyti baltosios medžiagos ligos požymiai. (36)

Priešingai nei prieš tai minėti tyrimai, Hellewell et al 2021 m. kohortiniame tyrime atlikę įprastinius vaizdinimo tyrimus, tokius kaip MRT su T2W (angl. *T2-weighted*), FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) ir DW (angl. *diffusion-weighted*) režimais, replikacijos kohortoje 86 proc. tiriamųjų nenustatė baltosios medžiagos pokyčių, tai parodo, kad šiuo atveju radiologinis ištyrimas iš esmės buvo nereikšmingas. Tačiau, pirmą kartą autoriai pritaikydami difuzijos kurtozės vaizdinimą (angl. *diffusion kurtosis imaging*) fenilketonurija sergantiems pacientams nustatė, kad buvo pokyčių periventrikulinėje ir giliojoje bei perikortikalinėje baltojoje medžiagoje, ir teigė, kad šis metodas yra jautrus nustatyti ikiklinikinius smegenų baltosios medžiagos pažeidimus. (37) Taip pat pokyčių nestebėta ir Pilotto et al 2021 m. atliktame skerspjuvio tyrime, kuriame anksti gydytų pacientų grupės (N = 10) T2W vaizduose nebuvo baltosios medžiagos hiperintensyvumų, o vizualiai lyginant su sveikųjų kontroline grupe abiejų vaizdai buvo panašūs. (38)

Kadangi sergant fenilketonurija yra paveikiama neuronų aksonų mielinizacija, atsiranda laidumo sutrikimai, kurie sąlygoja suprastėjusias kognityvines ir motorines funkcijas. (15) Mainka et al. 2021 m. atliktame tyrime (N=26) 20 pacientų turėjo bent vieną hiperkinetinį judesio sutrikimą, visiems nustatyta nuo lengvos iki sunkios protinė negalia. Nustatyta

diagnozė ir pradėtas gydymas šiems pacientams buvo vėliau nei 12 sav. po gimimo, 14 atvejų gydymas buvo nepastovus, o 9 atvejams nustatytos ilgos gydymo pauzės (mediana 18 m.). (39) Dėl vėlyvos diagnozės ar netinkamo dietos laikymosi Yildiz Celik et al. 2018 m. tyrime visiems pacientams buvo stebimas įvairaus laipsnio protinis ir motorinis atsilikimas. (35) Šiuos duomenis patvirtina atliktos sisteminės apžvalgos rezultatai, kurie rodo, kad kognityvinės funkcijos koreliuoja su metabolinės kontrolės laipsniu, o pacientai su didelėmis fenilalanino koncentracijomis atlieka užduotis prasčiau nei tie, kurių fenilalanino koncentracijos kraujyje mažos. (40)

1.2 Anksti pradėto gydymo išėitys ligoniams

Literatūros šaltiniuose nurodomas skirtingas amžius, iki kada gydymo pradžia laikoma ankstyva. Tačiau žinoma, kad pradėjus mažai fenilalanino turinčią dietą iki 3 gyvenimo savaitės ir palaikant patenkinamą fenilalanino kiekį kraujyje, asmenų intelektas neregresuoja (13) ir stebimas normalus vaiko vystymasis (1). Vis dėlto yra nustatyta, kad daugiau nei 90% suaugusiųjų su anksti pradėta gydyti fenilketonurija MRT vaizduose stebimi baltosios medžiagos pažeidimai. (15)

González et al. 2018 m. atliktame tyrime anksti gydytų pacientų baltosios medžiagos difuzijos tenzorius MRT (angl. *diffusion tensor imaging*) vaizduose nustatė sumažėjusias difuzinių verčių MD (angl. *mean diffusivity*) ir RD (angl. *radial diffusivity*) reikšmes, kurios rodo baltosios medžiagos pažeidimą, abipus *corpus callosum* ir *splenium* srityje, *superior longitudinal fasciculus*, *corona radiata* ir vidinės kapsulės užpakalinėje kojytėje. T2 sekoje 11 pacientų buvo matomi nežymūs periventrikuliniai pokyčiai, 1 pacientui šie pakitimai buvo ryškesni, o 3 pacientuose pakitimų nebuvo. Taip pat nustatė reikšmingą sumažėjusių MD ir RD reikšmių koreliaciją su fenilalanino koncentracija. Nors 6 iš 15 tirtų pacientų metabolinė kontrolė buvo bloga, tačiau liga nepaveikė informacijos apdorojimo greičio (41), kurio sulėtėjimas yra siejamas su aukšto fenilalanino kiekio toksiniu poveikiu oligodendrogliai centrinėje nervų sistemoje. (42) Taigi, buvo nustatyti mikrostruktūriniai smegenų pakitimai, tačiau dėl geros metabolinės kontrolės jie buvo nestiprūs ir nesąlygojo informacijos apdorojimo sulėtėjimo. Sumažėjusias MD ir RD reikšmes nurodo ir Hawks et al. 2019 m. atliktame kohortiniame tyrime. Nors visi tiriamieji (N = 35) buvo anksti pradėti ir toliau sėkmingai gydomi, tačiau su amžiumi baltosios medžiagos pažeidimai didėjo, tai rodo reikšminga MD ir RD koreliacija su amžiumi. (43)

Clocks in et al. 2021 m. pritaikydami naują automatizuotą pluošto laidų kiekybinį įvertinimą (angl. *Automated Fiber-Tract Quantification*) anksti gydytiems pacientams (N = 22) nustatė bendrą baltosios medžiagos vientisumo sumažėjimą, kurį atspindi sumažėjusios MD vertės. Šie pokyčiai buvo ryškesni užpakalinėje smegenų dalyje negu priekinėje ir tokį pasiskirstymą autoriai įrodė kiekvieno atskirai smegenų laidų lygyje. Ryškesni pažeidimai buvo siejami su didesne Phe koncentracija kraujyje ir vyresniu amžiumi. Taip pat 8 pacientams po 6 mėn. gydymo sapropterinu buvo stebimas reikšmingas Phe koncentracijos sumažėjimas (< 20 %) ir daugumoje pacientų baltosios medžiagos laidų buvo stebimas pagerėjimas užpakalinėse srityse ir varijuojantis pagerėjimas priekinėse srityse. (44)

1.3 Vėlai pradėto gydymo išeitys ligoniams

Pagal 2017 m. Europos gaires vėlai pradėtas gydymas yra laikomas nuo 3 gyvenimo mėnesio, o visiškai negydytas, jeigu ligonis nesulaukė gydymo būdamas 7 metų amžiaus ir vyresnis. (1)

Literatūroje pateikiami atvejai, kai suaugęs asmenys kreipiasi į gydymo įstaigą dėl atsiradusių neurologinių simptomų ir tik tada jiems diagnozuojama fenilketonurija ir pradedamas gydymas, kuris nepagerina baltosios medžiagos būklės vaizdiniuose tyrimuose. 21 m. vyrui po 3 mėn. gydymo mažai fenilalanino turinčia dieta pakartotinai atlikus MRT tyrimą su FLAIR ir T2W sekomis pokyčiai baltojoje medžiagoje išliko tokie patys – pažeidimai buvo matomi pakaušinėje, momeninėje, kaktinėje srityse ir plintantys toliau. (32) Tas pats buvo stebima ir kitame atvejyje, kuriame 29 m. vyro su abipusiais periventrikuliniais baltosios medžiagos pakitimais, ryškesniais užpakalinėje dalyje, MRT vaizduose po 3 mėn. gydymo dieta būklė nepagerėjo. (33)

Vis dėlto yra atvejų, kai pacientams buvo nustatyti pakitimai baltojoje medžiagoje, tačiau pradėjus gydymą šie pakitimai iš dalies sumažėjo arba visai išnyko. Jaulent et al. 2020 m. viename iš pateiktų atvejų nurodo, kad 50 metų paciento, kuriam nustatyta ankstyva ligos diagnozė, vėlyva gydymo pradžia (2 m.) ir jo nutraukimas 7 m. amžiaus, 6 mėnesiai po atnaujinto gydymo MRT vaizduose baltosios medžiagos pakitimai nebestebėti, o neurologiniai sutrikimai iš dalies išnyko. Šių autorių atliktoje literatūros apžvalgoje jie taip pat rado 14 pacientų su išplitusiais periventrikuliniais baltosios medžiagos pažeidimais, iš kurių 3 pasiekė visišką regresiją vaizdiniuose tyrimuose po pradėto gydymo, 5 pasiekė dalinę, o 6 MRT vaizdai nepakito. (17)

Rondelli et al. 2022 m. atliko tyrimą, kuriuo siekė nustatyti, kaip fenilalaninas yra linkęs paveikti membranų struktūrą ir dinamiką, pagrįstą lipidų sudėtimi. Tam buvo panaudotos įvairaus tipo modelinės membranos, imituojančios lipidų mikrodomenus ir mielino dangalą. Remiantis tyrimo rezultatais fenilalaninas paveikdamas glikosfingolipidų tarpusavio sąveiką sutrikdo normalų mielino membranų vyniojimąsi ir skatina vakuolizaciją. Pabrinę mielino dangalo lapeliai ir vakuolių formavimasis yra pagrindiniai mechanizmai, paaiškinantys apribotą vandens difuziškumą ir padidėjusį su mielinu nesurišto vandens kiekį, kuris matomas MRT vaizduose kaip baltosios medžiagos pakitimai. Taip pat, su amžiumi mažėja baltosios medžiagos vystymosi svarba, todėl senėjimas gali riboti dietinio gydymo sėkmę. (45)

1.4 Vėlai pradėtas gydymas ir normalus IQ

Liemburg et al. 2022 m. siekdami iširti, kaip skirtingi Phe kiekiai naujagimystės laikotarpiu vėliau veikia intelektą (IQ) nustatė, kad fenilalanino koncentracija kraujyje $> 360 \mu\text{mol/l}$ 10 – 20 gyvenimo dieną turėjo didžiausią įtaką vėlesniam IQ. Taip pat priėjo prie išvados, kad norint išsaugoti normalų vaiko intelektą nesvarbu, kurią pirmojo gyvenimo mėnesio dieną pradėdamas gydymas, svarbu, kad jis būtų pradėtas tuo laikotarpiu. (46) Kad IQ yra susijęs su baltosios medžiagos skaidulų pluoštų vientisumu, taip pat su baltosios medžiagos smegenų tinklų tankiu ir homogeniškumu, parodė Suprano et al. 2020 m. atliktame perspektyviniame tyrime. Tirdami vaikų smegenų MRT vaizdus ir pritaikydami grafinę metriką (angl. *graph metrics*) ir skaidulų pluošto analizę surado koreliaciją tarp padidėjusio baltosios medžiagos pluoštų vientisumo ir aukštų intelekto balų. (47)

Dažniausiai vėlai pradėtų gydyti fenilketonurija sergančių asmenų vystymasis atsilieka ir dėl to nukenčia jų intelektas, tačiau yra atvejų, kai fenilalanino koncentracija kraujyje viršija normos ribą, bet ligonių IQ nenukenčia. van Vliet et al. 2019 m. atvejų serijos tyrime atrinko atvejus, kurie anksčiau nebuvo aprašyti, ir rado, kad nors ligonių ($N = 16$) kraujyje fenilalanino koncentracija siekė $> 1200 \mu\text{mol/l}$, jų IQ buvo normos ribose ($\text{IQ} = 79 - 105$). Vis dėlto jiems pasireiškė kitos neurologinės, psichologinės ir elgesio problemos. Tai rodo, kad didelės fenilalanino koncentracijos vis tiek turėjo toksinį poveikį smegenims, nors intelektas ir nebuvo paveiktas. Autoriai šiuos pokyčius sieja su veikiančiais keliais ligos patogenezės mechanizmais ir iškelia galimas juos aiškinančias hipotezes. Pirmoji, kad smegenų bendras pažeidžiamumas fenilalaninui yra mažesnis dėl sutrikusio jo transporto pro hematoencefalinį barjerą arba į neuronus, o antroji, kad viename iš metabolinių ar molekulinų kelių smegenyse vyrauja išvengimo mechanizmas, reguliuojantis smegenų atsaką į aukštą fenilalanino koncentracijas,

taip sutrukdydamas vienu FKU simptomų, bet nekliudantis kitų simptomų, atsirandančių dėl kitų patofiziologinių mechanizmų, pasireiškimui. (21) Pirmąją hipotezę paremia ir Bik-Multanowski et al. 2021 m. atliktas tyrimas, kuriame nustatytas *SLC7A5* geno variantas rs113883650, galintis padidinti *LAT1* nešiklių ekspresiją ir taip pereinančio fenilalanino kiekį į smegenis FKU sergantiems asmenims. Visi tiriamieji (N = 28, 12 – 25 m. amžiaus) turėjo sunkią hiperfenilalaninemiją ($\geq 1200 \mu\text{mol/l}$) dėl prastos dietinio gydymo kontrolės, bet neturėjo sunkaus protinio atsilikimo (IQ nuo žemo vidutinio iki labai aukšto). 13 tiriamųjų buvo nustatytas rs113883650 variantas, jiems atlikus magnetinio rezonanso spektroskopiją buvo nustatyta, kad vidutinis fenilalanino signalo intensyvumas smegenyse buvo reikšmingai didesnis nei laukinio tipo (angl. *wild type*) varianto individų. Tai rodo, kad tarp individų vyrauja skirtumai, kurie lemia skirtingą smegenų pažeidžiamumą fenilalanino toksiškumui. (48) Klaassen et al. 2021 m. pasiūlė ir trečią hipotetinį mechanizmą, kuriame optimalų sinapsinių jungčių skaičių ir dendrito šakojimąsi palaiko *SHANK* mutacijos varianto baltymai, kurie esant didelėms fenilalanino koncentracijoms gali turėti apsauginį modifikuojantį poveikį FKU pacientų kognityviniam vystymuisi. (20) Tačiau šių hipotezių patvirtinimui reikia tolesnių tyrimų. Šio tyrimo rezultatai papildė ankstesnius panašius atvejus, aprašytus sisteminėje literatūros apžvalgoje, kurioje vėlai diagnozuota (> 7 metų amžiaus) fenilketonurija su fenilalanino koncentracija $\geq 1200 \mu\text{mol/l}$ pacientams nesukėlė intelekto sutrikimų (IQ ≥ 80), tačiau buvo stebimi neurologiniai ar neuropsichologiniai ligos simptomai. (49)

IŠVADOS

Apžvelgus naujausią literatūrą fenilketonurija sergančiųjų smegenų baltojoje medžiagoje randamų pažeidimų sunkumas priklausė nuo gydymo pradžios ir pertraukos nuo gydymo trukmės. Anksti pradėtų gydyti magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose matomi nežymūs pakitimai, tačiau jie gali didėti su amžiumi nepriklausomai nuo metabolinės kontrolės. Vėlai diagnozuotuose pacientuose stebimi gilūs baltosios medžiagos pažeidimai ir ryškūs neurologiniai simptomai, kurie pradėjus gydymą neišnyksta. Kartais tokiuose pacientuose stebimas normalus intelektas, nepaisant didelės fenilalanino koncentracijos kraujyje. To mechanizmas nėra išaiškintas, vyrauja tik hipotezės, kurioms patvirtinti reikia didesnės apimties tyrimų. Jeigu kiekvienas sergantis asmuo nuo pat naujagimystės būtų stebimas visu gyvenimo laikotarpiu ir pakartotinai jam būtų atliekami vaizdinimo tyrimai, tai būtų daugiau surinkta duomenų apie pokyčius smegenų baltojoje medžiagoje ir kaip jiems įtakos turi gydymo pradžios laikas bei žmogaus amžius.

Apžvalga turi daug apribojimų, nes penkių metų laikotarpiu buvo mažai atlikta didelės apimties studijų, taip pat įtraukti atvejo aprašymai, kuriuose užfiksuoti pavieniai atvejai neįrodo duomenų patikimumo. Išsivysčiusiose šalyse sunku atrasti naujų fenilketonurijos atvejų su rimtais smegenų pažeidimais, kai dėl naujagimių patikros programos ligos atvejai identifikuojami anksti vaikystėje ir gydymas pradedamas taip pat anksti. Taip pat ne visi autoriai laikosi 2017 m. Europos gairių nustatyto vėlyvo ir ankstyvo gydymo apibrėžimo, todėl įvardijant atvejus kaip vėlai pradėtus gydyti atsiranda fenotipinis heterogeniškumas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Sep;5(9):743–56.
2. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human Genomics*. 2022 Jul 19;16(1):22.
3. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 20;7(1):1–19.
4. Pilotto A, Blau N, Leks E, Schulte C, Deuschl C, Zipser C, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2019 May;42(3):398–406.
5. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Feb 6;63(2):34–43.
6. Wegberg AMJ van, Trefz F, Gizewska M, Ahmed S, Chabraoui L, Zaki MS, et al. Undiagnosed Phenylketonuria Can Exist Everywhere: Results From an International Survey. *The Journal of Pediatrics*. 2021 Dec 1;239:231-234.e2.
7. Burgard P, Lachmann RH, Walter JH. Hyperphenylalaninaemia. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla Á, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2022 [cited 2023 Feb 15]. p. 337–54. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-662-63123-2_16
8. Gizewska M. Phenylketonuria: Phenylalanine Neurotoxicity. In: Bernstein LE, Rohr F, van Calcar S, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 12]. p. 113–25. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-94510-7_9

9. Ferreira BK, Rodrigues MT, Streck EL, Ferreira GC, Schuck PF. White matter disturbances in phenylketonuria: Possible underlying mechanisms. *J Neurosci Res*. 2021 Jan;99(1):349–60.
10. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: Non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010 Jan 1;99:S47–51.
11. Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2023 May 1;139(1):107583.
12. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, van Dam E, Ahring K, et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Sep 3;11(9):2070.
13. Cleary MA, Skeath R. Phenylketonuria. *Paediatrics and Child Health*. 2019 Mar 1;29(3):111–5.
14. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *RadioGraphics*. 2018 May;38(3):912–31.
15. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010 Jan 1;99:S3–9.
16. Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR Imaging in Patients with Phenylketonuria: Relationship between Serum Phenylalanine Levels and ADC Values in Cerebral White Matter. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):630–6.
17. Jaulent P, Charriere S, Feillet F, Douillard C, Fouilhoux A, Thobois S. Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *J Neurol*. 2020 Feb 1;267(2):531–42.
18. Rausell D, García-Blanco A, Correcher P, Vitoria I, Vento M, Cháfer-Pericás C. Newly validated biomarkers of brain damage may shed light into the role of oxidative stress in the pathophysiology of neurocognitive impairment in dietary restricted phenylketonuria patients. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(2):242–50.
19. MacDonald A, Singh RH, Rocha JC, van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutr Res Rev*. 2019 Jun;32(1):70–8.
20. Klaassen K, Djordjevic M, Skakic A, Kecman B, Drmanac R, Pavlovic S, et al. Untreated PKU patients without intellectual disability: SHANK gene family as a candidate modifier. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2021 Dec 1;29:100822.
21. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Casas K, Didycz B, et al. Untreated PKU Patients without Intellectual Disability: What Do They Teach Us? *Nutrients*. 2019 Oct 25;11(11):2572.

22. Romani C, Manti F, Nardecchia F, Valentini F, Fallarino N, Carducci C, et al. Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 Nov 28;14(1):273.
23. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jun 30;15:171.
24. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, et al. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Nov 18;10(11):1794.
25. Liguori S. What are the effects of tyrosine supplementation for people with phenylketonuria? A Cochrane Review summary with commentary. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022;64(7):815–7.
26. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0–4 years of age. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 29;13:173.
27. White DA, Antenor-Dorsey JAV, Grange DK, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013 Nov 1;110(3):213–7.
28. Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin*. 2019 Apr;35(4):647–51.
29. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018 May 1;124(1):27–38.
30. Perez-Garcia CG, Diaz-Trelles R, Vega JB, Bao Y, Sablad M, Limphong P, et al. Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022 Feb 28;28:87–98.
31. Chen S, Zhu M, Hao Y, Feng J, Zhang Y. Effect of Delayed Diagnosis of Phenylketonuria With Imaging Findings of Bilateral Diffuse Symmetric White Matter Lesions: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2019 Oct 4;10:1040.
32. Wang C, Li J. Subacute onset leukodystrophy and visual-spatial disorders revealing phenylketonuria combined with homocysteinemia in adulthood. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb 23;97(8):e9801.
33. Liu Y, Dong Z, Yu S. Late-diagnosed phenylketonuria mimicking x-linked adrenoleukodystrophy with heterozygous mutations of the PAH Gene: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Aug;171:151–5.
34. Palaiodimou L, Zompola C, Lachanis S, Mylona V, Theodorou A, Papagiannopoulou G, et al. True Restriction in Diffusion-Weighted Imaging in a Mistreated Patient With Phenylketonuria. *Neurologist*. 2020 Dec 30;26(1):20–1.

35. Yildiz Celik S, Bebek N, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A. Clinical and electrophysiological findings in patients with phenylketonuria and epilepsy: Reflex features. *Epilepsy Behav.* 2018 May;82:46–51.
36. 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 Oct 5;14:2551–61.
37. Hellewell SC, Welton T, Eisenhuth K, Tchan MC, Grieve SM. Diffusion kurtosis imaging detects subclinical white matter abnormalities in Phenylketonuria. *Neuroimage Clin.* 2021 Jan 9;29:102555.
38. Pilotto A, Zipser CM, Leks E, Haas D, Gramer G, Freisinger P, et al. Phenylalanine Effects on Brain Function in Adult Phenylketonuria. *Neurology.* 2021 Jan 19;96(3):e399–411.
39. Mainka T, Fischer JF, Huebl J, Jung A, Lier D, Mosejova A, et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Aug;89:167–75.
40. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 30;13:150.
41. González MJ, Polo MR, Ripollés P, Gassió R, Ormazabal A, Sierra C, et al. White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Oct 26;13:188.
42. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive Outcomes in Early-Treated Adults With Phenylketonuria (PKU): A Comprehensive Picture Across Domains. *Neuropsychology.* 2017 Mar;31(3):255–67.
43. Hawks Z, Hood AM, Lerman-Sinkoff DB, Shimony JS, Rutlin J, Lagoni D, et al. White and gray matter brain development in children and young adults with phenylketonuria. *Neuroimage Clin.* 2019 Jul 2;23:101916.
44. Clocksin HE, Hawks ZW, White DA, Christ SE. Inter- and intra-tract analysis of white matter abnormalities in individuals with early-treated phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism.* 2021 Jan 1;132(1):11–8.
45. Rondelli V, Koutsioubas A, Di Cola E, Fragneto G, Grillo I, Del Favero E, et al. Dysmyelination and glycolipid interference caused by phenylalanine in phenylketonuria. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2022 Nov 30;221:784–95.
46. Liemburg GB, Huijbregts SCJ, Rutsch F, Feldmann R, Jahja R, Weglage J, et al. Metabolic control during the neonatal period in phenylketonuria: associations with childhood IQ. *Pediatr Res.* 2022 Mar;91(4):874–8.
47. Suprano I, Kocevar G, Stamile C, Hannoun S, Fournieret P, Revol O, et al. White matter microarchitecture and structural network integrity correlate with children intelligence quotient. *Sci Rep.* 2020 Nov 26;10(1):20722.

48. Bik-Multanowski M, Bik-Multanowska K, Betka I, Madetko-Talowska A. The rs113883650 variant of SLC7A5 (LAT1) gene may alter brain phenylalanine content in PKU. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Mar 31;27:100751.
49. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, et al. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 29;13:149.