

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"TULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA



Teză de doctorat

**EVALUAREA DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE ÎN
FENILCETONURIE**

Rezumat

Doctorand

Dr. Monica Alina Berecki

Coordonator

Prof. Dr. Ileana Benga

2012

CUPRINS

Listă de abrevieri.....	4
INTRODUCERE.....	5

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

I. FENILCETONURIA - DATE DIN LITERATURĂ	6
I.1. Istoric	6
I.2. Definiție, clasificare	7
I.3. Epidemiologie	8
I.4. Aspecte genetice în deficiența PAH.....	9
I.5. Patogeneza retardului mental și a disfuncțiilor cognitive în PKU	10
I.6. Dezvoltarea neuropsihică în PKU.....	13
I.6.1. Dezvoltarea neuropsihică în PKU clasică netratată	13
I.6.2. Dezvoltarea neuropsihică în PKU cu tratament instituit precoce	14
I.6.3. Dezvoltarea neuropsihică în PKU cu tratament instituit tardiv	17
I.6.4. Dezvoltarea neuropsihică în PKU cu tratament instituit precoce, care au abandonat dieta.....	17
I.6.5. Dezvoltarea neuropsihică în PKU cu tratament instituit precoce, care au reluat dieta după o perioadă de abandon	17
I.7. Diagnostic	18
I.8. Tratament	21
I.8.1. Obiectivul tratamentului	21
I.8.2. Inițierea tratamentului	21
I.8.3. Tratamentul dietetic	22
• Restricția proteinelor și phe din alimentație.....	22
• Substituenții proteici	23
• Necesarul de proteine	24
• Instituirea dietei	25
• Monitorizarea pacienților cu PKU în cursul tratamentului	26
• Suplimentarea cu vitamine, minerale și acizi grași esențiali.....	27
• Valorile fenilalaninei plasmatice în cursul tratamentului.....	28
• Complanța la dietă.....	28
I.8.4. Alternative la tratamentul dietetic.....	29
• Suplimentarea cu LNAA	29
• Tratamentul cu BH ₄	29
• Fenilalanin amonia-liaza	30
• Terapii genetice	30
• Transplantul de ficat.....	30
I.9. Sindromul PKU matern.....	30
I.10. Deficitele cofactorului tetrahidrobiopterină (BH ₄)	31
I.10.1. Aspecte biochimice și genetice	31
I.10.2. Manifestări clinice.....	32
I.10.3. Diagnostic	33
I.10.4. Tratamentul deficitelor BH ₄	33
I.10.5. Evoluție	35

CONTRIBUȚII PERSONALE

II. EVALUAREA DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE ÎN FENILCETONURIE	37
II.1. PACIENȚI CU VÂRSTĂ MAI MICĂ DE 7 ANI	37
II.1.1. Metodologia cercetării	37
• Scopul studiului și ipoteze de lucru.....	37
• Participanți	38
• Metodă de lucru.....	39
• Diagrama studiului	42
• Prelucrare statistică	43
II.1.2. Lotul cu diagnostic precoce	45
• Rezultate.....	45
• Discuții	52
• Concluzii	59
II.1.3. Lotul cu diagnostic tardiv	61
• Rezultate – lot cu diagnostic tardiv-abandon	61
• Rezultate – lot cu diagnostic tardiv-compliant.....	69
• Discuții lot cu diagnostic tardiv	76
• Concluzii	84
II.1.4. Compararea loturilor.....	85
• Rezultate.....	85
• Discuții	94
• Concluzii	96
II.2. PACIENȚI CU VÂRSTĂ MAI MARE DE 7 ANI	97
II.2.1. Metodologia cercetării	97
• Scopul studiului și ipoteze de lucru.....	97
• Participanți	98
• Metodă de lucru.....	99
• Diagrama studiului	100
• Prelucrare statistică	100
II.2.2. Rezultate – lot de pacienți cu vârsta mai mare de 7 ani.....	101
II.2.3. Discuții – lot de pacienți cu vârsta mai mare de 7 ani	111
II.2.4. Concluzii - lot de pacienți cu vârsta mai mare de 7 ani.....	119
III. CONCLUZII GENERALE	121
IV. Limitele studiului; implicații teoretice și practice	124
Anexa 1	126
Anexa 2	128
Mulțumiri	128
REFERINȚE	129

Cuvinte cheie: fenilcetonurie, PKU, fenilalanina plasmatică, retard psihic, dezvoltare psihomotorie, comportament autist, QI, QD

INTRODUCERE

Fenilcetonuria (PKU) este una din puținele boli genetice în care retardul mental și tulburările neuropsihice asociate pot fi prevenite. Modalitatea de prevenire este stabilirea diagnosticului în maternitate și instituirea tratamentului sărac în fenilalanină (phe) în primele săptămâni (zile) de viață. Tratamentul dietetic corect controlat și continuat pe toată durata vieții conduce la un coeficient de inteligență (QI) în limite normale, dar mai mic decât al populației de control sau al rudelor fără fenilcetonurie. Această diminuare ușoară a valorii QI este uneori asociată cu deficiente cognitive subtile.

Relaxarea sau abandonarea tratamentului poate conduce, în funcție de vârsta la care se realizează acest lucru, la accentuarea deficitelor cognitive și comportamentale.

Există un număr de pacienți care din diferite motive sunt omiși de la screening-ul neonatal sau nu aderă la tratament. Studiile longitudinale efectuate la acești pacienți arată o recuperare parțială a retardului neuropsihic după instituirea tratamentului, demonstrând efectul benefic al dietei și la pacienții cu diagnostic tardiv.

Evoluția naturală a PKU netratată este ireversibilă, cu deteriorare neurologică progresivă, microcefalie, crize epileptice, retard mental, tulburări cognitive și de comportament.

Lucrarea de față își propune să evalueze dezvoltarea neuropsihică a pacienților cu PKU, la diferite categorii de vârstă, în funcție de vârsta la care a fost instituit tratamentul și controlul dietetic, făcând totodată o sinteză a datelor științifice recent publicate și a studiilor efectuate la nivel mondial.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

I. Fenilcetonuria - date din literatură - capitolul cuprinde o trecere în revistă și o aducere la zi a patologiei studiate.

CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1. EVALUAREA DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE LA PACIENȚII CU VÂRSTĂ MAI MICĂ DE 7 ANI

II.1.1 Metodologia cercetării

► Scopul studiului și ipoteze de lucru

Scopul studiului a fost evaluarea dezvoltării neuropsihice a unui lot de 23 de pacienți cu PKU cu vârsta mai mică de 7 ani, în funcție de vârsta la care a fost instituit tratamentul dietetic și controlul dietetic. Controlul dietetic a fost reprezentat de:

- *indicele de control dietetic (ICD)*, definit prin media tuturor medianelor la 6 luni ale valorilor phe plasmatică. Acest indice reprezintă controlul dietetic în cursul tratamentului.
- *fenilalanina curentă (phe curentă)*, reprezentând valoarea fenilalaninei plasmatică din ziua în care a fost efectuată evaluarea clinică.
- *fenilalanina plasmatică la data stabilirii diagnosticului (phe dg)*, reprezentând valoarea phe plasmatică înainte de instituirea tratamentului.

La baza studiului au stat următoarele **ipoteze**:

- Pacienții cu PKU cu tratament instituit precoce, bine controlat și urmat constant, prezintă o dezvoltare neuropsihică în limite normale, dar cu deficiente neuropsihice subtile.
- La pacienții cu diagnostic tardiv instituirea tratamentului dietetic duce la recuperarea parțială a retardului neuropsihic.

- Manifestările clinice în PKU netratată sunt: retard mental, semne neurologice diverse, epilepsie, comportament autist, hiperkinezie, tulburări de atenție, tulburări emoționale, tulburări cognitive, microcranie, scăderea pigmentației pielii și a părului, eczemă.
- Factorii care pot influența dezvoltarea neuropsihică sunt vârsta la care a fost instituit tratamentul și controlul dietetic.

► Participanți

S-a realizat un studiu longitudinal prospectiv de tip observațional, analitic, care s-a derulat în Clinica Neurologie Pediatrică din Cluj-Napoca în perioada 2003-2011. Modalitatea de culegere a datelor a fost de tip eșantion reprezentativ. Pacienții au fost monitorizați pe durate variabile de timp și în perioade diferite, fiind obținut în prealabil consimțământul scris pentru participarea la studiu.

Lotul inițial a fost divizat în două loturi, în funcție de vârsta la care a fost stabilit diagnosticul și instituit tratamentul dietetic:

1. Lotul cu diagnostic precoce – a fost format din 7 pacienți. În lot au fost incluși pacienți cu vârstă sub 7 ani, cu tratament dietetic instituit în primele 3 luni de viață, complianți la tratament, cu determinări periodice ale phe plasmatică inclusiv înainte de instituirea tratamentului.

2. Lotul cu diagnostic tardiv – a fost format din 16 pacienți. În lot au fost incluși pacienți cu vârstă sub 7 ani, cu tratament dietetic instituit după vârsta de 3 luni (8 și 57 de luni) complianți la tratament. Din totalul pacienților 13 pacienți au continuat studiul timp de aproximativ 6 luni (*lotul tardiv-abandon*) și 7 pacienți timp de aproximativ 48 de luni (*lotul tardiv-compliant*).

► Metoda de lucru a fost reprezentată de *evaluarea clinică și dozarea phe plasmatică*.

Evaluarea clinică a inclus: anamneză, examen somatic (notarea perimetrului cranian, fenotipului blond și a eczemei), examen neurologic, examen psihologic și testarea dezvoltării neuropsihice. Testele utilizate pentru *testarea dezvoltării neuropsihice* au fost Scala de Dezvoltare München, pentru pacienții de 0–3 ani și teste de inteligență (Matrici Progressive Raven și testul Binet Simon) pentru pacienții de 3-7 ani.

Dezvoltarea neuropsihică a fost apreciată prin studiul factorilor de dezvoltare (ortostațiune/mers, prehensiune, percepție, limbaj expresiv, limbaj receptiv, socializare) și al coeficientului de inteligență (QI) sau a coeficientului de dezvoltare (QD). QD a fost calculat la pacienții a căror vârstă mentală nu a permis calcularea QI, fiind utilizată următoarea formulă: $Vârsta\ mentală\ (luni) / Vârsta\ cronologică\ (luni) \times 100$. Vârsta mentală a fost reprezentată de media aritmetică a factorilor de dezvoltare. Nivelul de inteligență a fost clasificat în funcție de valorile QI (QD), conform criteriilor din DSM IV și manualului Raven.

Determinarea phe plasmatică a fost efectuată printr-o metodă videodensitometrică a cromatografiei bidimensionale în strat subțire de celuloză (148), la Laboratorul de Explorări Genetice I al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj. Pe baza valorilor phe plasmatică a fost definit *controlul dietetic* al fiecărui pacient.

În funcție de valorile ICD, controlul dietetic a fost clasificat în bun, acceptabil sau slab (vezi tabelul de mai jos).

Tabel nr. 9: Calitatea controlului dietetic în funcție de vârsta pacientului

Vârsta (ani)	ICD		
	Bun	Acceptabil	Slab
0 - 6	2-6 mg/dl	6-8 mg/dl	> 8 mg/dl
6 - 14	2-8 mg/dl	8-10 mg/dl	> 10 mg/dl
> 14	2-10 mg/dl	10-15 mg/dl	> 15 mg/dl

► **Diagrama studiului:** Au fost efectuate evaluări clinice și dozări ale phe plasmatică periodice, fiecare pacient având cel puțin o evaluare clinică la 6 luni și cel puțin 2 determinări ale phe plasmatică în interval de 6 luni. S-au realizat în total 160 de evaluări clinice și 261 de dozări ale phe plasmatică pe baza cărora s-a stabilit dezvoltarea neuropsihică a pacienților și s-a definit controlul dietetic.

Au fost efectuate comparații și corelații multiple între dezvoltarea neuropsihică și controlul dietetic al pacienților din fiecare lot. Au fost efectuate de asemenea, comparații între lotul cu diagnostic precoce și lotul cu diagnostic tardiv.

► **Prelucrare statistică** s-a realizat prin utilizarea atât a calculului descriptiv cât și a calculului de semnificații. Pentru studiul existenței unor diferențe semnificative între două grupuri, a fost utilizat testul Student (t), varianțele fiind testate în prealabil cu testul Levene. Pentru studiul corelației a două variabile cantitative, normal distribuite, a fost utilizat coeficientul de corelație Pearson. Nivelul de semnificație ales pentru testele statistice a fost mai mic de 0,05.

II.1.2. Lotul cu diagnostic precoce - rezultate, discuții, concluzii

Rezultatele studiului nostru au indicat, pentru lotul cu diagnostic precoce, o valoare medie QI/QD corespunzătoare intelctului de limită (QI/QD=83,71±6,72), valoarea fiind mai mică comparativ cu cea raportată de majoritatea studiilor din literatura. Asociat au fost identificate deficite de dezvoltare la toți factorii de dezvoltare testați: prehensiune, percepție, limbaj expresiv, limbaj receptiv și socializare. Dintre aceștia, prehensiune a fost factorul care a înregistrat cel mai scăzut nivel mediu de dezvoltare, fiind urmat în ordine crescătoare de factorii limbaj expresiv, percepție, limbaj receptiv și socializare. Dezvoltarea motorie globală, cuantificată prin factorul ortostațiune/mers, nu a înregistrat deficite, cu toate că în evoluție unii copii au prezentat retard în dezvoltare motorie, acesta fiind recuperat până la data evaluării. Semnele neurologice înregistrate la pacienții din acest lot au fost: deficite ale motricității fine (100%), hiperreflexie osteotendinoasă (100%) și crize epileptice recurente (14%). La acestea s-au asociat disfuncții neuropsihice și anume: comportament autist (14%), hiperactivitate (58%), deficit de atenție (86%), tulburări de limbaj, reprezentate de dislalie polimorfă și/sau vocabular sărac (100%), procesare numerică deficitară (100%), organizare vizuo-spațială deficitară (29%), impulsivitate (29%), toleranță scăzută la frustrare (29%), autocontrol deficitar (29%) și tulburări emoționale (29%).

Vârsta la care a fost instituit tratamentul dietetic la pacienții cu diagnostic precoce a fost cuprinsă între 3 și 12 săptămâni, cu o vârstă medie de 6,29±3,45 săptămâni. În prezent, recomandarea pe plan mondial pentru a minimaliza deficitele neuropsihice este ca tratamentul dietetic să fie instituit în prima lună de viață, sau, conform recomandărilor din SUA, în primele 10 zile de viață. Vârsta la care a fost instituit tratamentul dietetic în studiul nostru a fost corelată negativ cu valorile QI/QD și dezvoltarea percepției, prehensiunii, limbajului receptiv și a socializării, rezultatele fiind semnificative statistic numai pentru QI/QD ($p=0,049$, $r=-0,810$) și percepție ($p=0,006$, $r=-0,938$).

Controlul dietetic mediu realizat în cursul tratamentului de pacienții din acest lot a fost situat în intervalul 2-6 mg/dl (ICD=5,78±2,94 mg/dl), fiind considerat un control dietetic bun. Spre deosebire de acesta, valoarea medie a phe plasmatică înregistrată la ultima evaluare a indicat valori în creștere, corespunzătoare unui control dietetic acceptabil (phe curentă=7,31±5,51 mg/dl), care similar și altor studii din literatură, ar putea avea semnificația unei scăderi a complianței la tratament. Studiul relației dintre dezvoltarea neuropsihică și controlul dietetic (ICD și phe curentă) a pus în evidență existența unei corelații negative între dezvoltarea prehensiunii, limbajului și socializării și ICD fără ca rezultatele să fie semnificative statistic ($p>0,05$). În mod similar, valorile QI/QD, dezvoltarea percepției, limbajului și a socializării au fost corelate negativ cu valoarea medie a phe plasmatică la care

au fost expuși pacienții înainte de instituirea tratamentului, fără ca rezultatele să fie semnificative statistic ($p > 0,05$).

II.1.3. Lotul cu diagnostic tardiv (lot tardiv-abandon și lot tardiv-compliant) - rezultate, discuții, concluzii

Acest lot a fost constituit din 16 pacienți la care diagnosticul de PKU a fost stabilit tardiv, între 8 și 57 luni cu o medie de $22,56 \pm 13,76$ luni.

Înainte de instituirea tratamentului tabloul clinic a fost dominat de retard psiho-motor sever ($QI/QD = 27,38 \pm 12,82$), crize epileptice, comportament autist, asociate cu semne neurologice polimorfe în absența antecedentelor personale semnificative, elemente care au sugerat diagnosticul de PKU. În unele cazuri a fost prezentă microcrania, fenotipul blond și erupțiile de tip eczematiform.

Instituirea tratamentului a dus la recuperarea parțială a retardului psihomotor și a simptomelor neuropsihice asociate. Astfel, după 6 luni de tratament s-a obținut o creștere semnificativă atât a valorilor QI/QD ($p = 0,004$) cât și a tuturor factorilor de dezvoltare ($p = 0,001-0,002$). În acest interval valoarea medie QI/QD a crescut cu 11,93 puncte atingând pragul retardului psihic mediu ($QI/QD = 39,31 \pm 20$). La finalul studiului, după 48 de luni de tratament (lotul tardiv-compliant) valorile QI/QD au crescut în medie cu 24,16 puncte, de la retard psihic sever la retard psihic mediu ($QI/QD = 48,33 \pm 29,38$), creșterea fiind semnificativă statistic ($p = 0,028$). Valorile au crescut semnificativ și pentru factorii de dezvoltare ($p = 0,015-0,03$). Ritmul de creștere realizat de factorii de dezvoltare în primele 6 luni de tratament a fost apropiat de cel normal, cu un ritm de dezvoltare mai bun înregistrat de factorul ortostațiune/mers, urmat de factorii prehensiune, socializare, percepție și limbaj expresiv. În timp, ritmul de creștere a scăzut, în mod inegal, astfel încât după 48 de luni de tratament factorul prehensiune a înregistrat cel mai scăzut nivel mediu de dezvoltare, în timp ce dezvoltarea motorie și limbajul receptiv au înregistrat cel mai înalt grad de recuperare. Factorii care considerăm că au contribuit la ritmul de creștere alert înregistrat în primele 6 luni de tratament au fost dispariția crizelor epileptice (Sindrom West) și ameliorarea comportamentului autist.

La examenul neurologic efectuat înainte de instituirea tratamentului au predominat tulburările de tonus muscular, hipotonia fiind mult mai frecvent observată (87,5%) comparativ cu spasticitatea (12,5%). La acestea s-au asociat hiperreflexie osteotendinoasă, hipersalivație±tulburări de masticatie (62,5%), strabism și nistagmus (38%), semne extrapiramidale și cerebeloase (19%). După 48 de luni de tratament numărul semnelor neurologice s-a redus la majoritatea cazurilor, cu excepția tulburărilor de motricitate fină (100%) și a semnelor cerebeloase (57%). Tulburările de motricitate fină au devenit evidente odată cu dezvoltarea prehensiunii și dispariția stereotipiilor. Semnele cerebeloase, reprezentate de mersul ataxic, au devenit evidente odată cu dezvoltarea motorie și achiziționarea mersului. Procentul disfuncțiilor neuropsihologice a crescut în timp, devenind evidente odată cu dezvoltarea sistemului nervos, excepție făcând comportamentul autist, care a scăzut procentual de la 100% la prima evaluare, la 42% după 48 de luni de tratament.

Controlul dietetic mediu (ICD și phe curentă) a fost situat în intervalul 2-6 mg/dl, reprezentând un control dietetic bun, cu excepția valorii phe curente obținută la 48 de luni de tratament (phe curentă= $8,64 \pm 8,49$ mg/dl), care, similar lotului cu tratament precoce, semnifică scăderea complianței la tratament. Corelațiile efectuate între dezvoltarea neuropsihică și controlul dietetic au indicat existența unei corelații negative între valorile QI/QD obținute la 6 luni de tratament și indicii de control dietetic, fără ca aceasta să fie semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Studiul relației liniare dintre dezvoltarea neuropsihică și vârsta la care a fost implementat tratamentul a indicat o corelație negativă între valorile QI/QD și vârsta la care a fost instituit tratamentul, fără ca rezultatele să fie semnificative statistic ($p > 0,05$).

II.1.4. Compararea loturilor - rezultate, discuții, concluzii

Au fost efectuate comparații în ceea ce privește dezvoltarea neuropsihică, vârsta de instituire a tratamentului și controlul dietetic, între lotul cu diagnostic precoce și lotul cu diagnostic tardiv. Ambele loturi au fost formate din câte 7 pacienți, cu vârsta medie de $51,57 \pm 6,72$ luni pentru lotul cu diagnostic precoce și de $53 \pm 18,44$ luni pentru lotul cu diagnostic tardiv.

La lotul cu diagnostic precoce tratamentul dietetic a fost instituit între 3 și 12 săptămâni, cu o medie de $6,29 \pm 3,45$ săptămâni, iar la lotul cu diagnostic tardiv între 8 și 43 de luni, cu o vârstă medie de $17,63 \pm 12,21$ luni.

Rezultatele obținute au relevat o dezvoltare neuropsihică semnificativ mai bună ($p = 0,021$) a pacienților din lotul cu diagnostic precoce (QI/QD = $83,71 \pm 19,71$) comparativ cu cea a pacienților cu diagnostic tardiv (QI/QD = $48 \pm 28,14$). Rezultatele au fost similare și în privința factorilor de dezvoltare ($p < 0,02$). La ambele loturi factorul prehensiune, care cuantifică dezvoltarea motorie fină, a înregistrat nivelul cel mai scăzut de dezvoltare spre deosebire de dezvoltarea motorie globală care a înregistrat nivelul cel mai înalt de dezvoltare.

Examenul neurologic și psihologic au relevat semne neurologice minore asociate cu disfuncții cognitive la pacienții cu diagnostic precoce, în timp ce la pacienții cu diagnostic tardiv au fost înregistrate semne neurologice polimorfe asociate cu microcranie, hiperactivitate, deficit de atenție și comportament autist.

Controlul dietetic realizat pe parcursul tratamentului și valoarea phe plasmatică înainte de instituirea tratamentului nu au prezentat diferențe semnificative între cele două loturi ($p = 0,19$; $p = 0,35$). Ambele loturi au înregistrat pe parcursul tratamentului un control dietetic bun, cu valori medii situate în intervalul 2-6 mg/dl, și au fost expuse înainte de instituirea tratamentului la valori medii ale phe plasmatică mai mari de 20 mg/dl.

Valoarea phe plasmatică din ziua efectuării evaluării neuropsihice a indicat un control dietetic bun la lotul cu diagnostic tardiv și un control dietetic acceptabil la lotul cu diagnostic precoce, diferențele fiind semnificativ mai mari pentru lotul cu diagnostic precoce ($p = 0,04$). Aceste rezultate ar putea indica o scăderea complianței la tratament în cazul lotului cu diagnostic precoce.

Dezvoltarea neuropsihică diferită a pacienților din cele două loturi, care au realizat un control dietetic similar pe durata tratamentului și au fost expuși la valori asemănătoare ale phe plasmatică anterioare instituirii tratamentului, dar au prezentat diferențe mari în ceea ce privește vârsta la care a fost instituit tratamentul, demonstrează importanța instituirii cât mai devreme a tratamentului.

II.2. EVALUAREA DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE LA PACIENȚII CU VÂRSTĂ MAI MARE DE 7 ANI

II.2.1 Metodologia cercetării

► Scopul studiului și ipoteze de lucru

Scopul acestui studiu a fost evaluarea dezvoltării neuropsihice la pacienții cu PKU cu vârstă mai mare de 7 ani, și analiza relației dintre dezvoltarea neuropsihică și vârsta la care a fost instituit tratamentul dietetic și controlul dietetic. Controlul dietetic a fost reprezentat de:

- *indicele de control dietetic (ICD)*, definit prin media tuturor medianelor la 1 an ale valorilor phe plasmatică. ICD a fost calculat separat în funcție de perioadele critice ale dezvoltării neuropsihice, astfel: 0-6 ani, 6-14 ani și > 14 ani.

- *fenilalanina curentă*, reprezintă valoarea phe plasmatice din ziua în care s-a efectuat evaluarea clinică.

Ipotezele care au stat la baza studiului au fost similare cu cele din capitolul II.1.1, asociindu-se în plus ipoteza că abandonarea tratamentului în copilărie poate fi asociată cu reducerea inteligenței și deficite neuropsihice.

► **Participanți**

Studiul realizat a fost longitudinal prospectiv și retrospectiv de tip observațional, analitic, derulat în Clinica Neurologie Pediatrică din Cluj-Napoca în perioada 2003-2011. Modalitatea de culegere a datelor a fost de tip eșantion reprezentativ. Pacienții au fost urmăriți pe durate variabile de timp și în perioade diferite, fiind obținut în prealabil consimțământul scris pentru participarea la studiu.

În studiu au fost incluși 30 de pacienți având diagnostic de PKU, cu vârsta cuprinsă între 8 și 42 ani. Grupul inițial a fost divizat în patru loturi, în funcție de vârsta la care a fost instituit tratamentul și de complianța la tratament.

1. Lot cu diagnostic precoce - include 9 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 8 și 26 ani, cu tratament dietetic instituit *precoce*, în primele 3 luni de viață ($12,73 \pm 3,14$ săptămâni), cu complianță la tratament și determinări periodice ale phe plasmatice.

2. Lot cu diagnostic tardiv - include 7 pacienți diagnosticați tardiv, cu vârsta cuprinsă între 11 și 20 ani, cu tratament dietetic instituit *tardiv*, după vârsta de 3 luni ($1,81 \pm 0,94$ ani), cu complianță la tratament și determinări periodice ale phe plasmatice.

3. Lotul cu diagnostic precoce-abandon - include 7 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 9 și 25 ani, la care tratamentul dietetic a fost instituit în primele 3 luni de viață ($8,29 \pm 2,43$ săptămâni), cu complianță la tratament până la vârsta de 5 ani, când tratamentul a fost abandonat. Toți pacienții au avut determinări periodice ale phe plasmatice, cel puțin o dată la 6 luni până la abandonarea tratamentului.

4. Lotul fără tratament - include 7 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 10 și 42 ani, care nu au urmat niciodată tratament dietetic.

► **Metoda de lucru** a fost reprezentată de *evaluare clinică și dozarea phe plasmatice*.

- *Evaluarea clinică* a inclus: anamneză, examen somatic, examen neurologic, examen psihologic și testarea QI. Pentru testarea QI au fost utilizate Matrici Progressive Raven și testul Binet Simon.
- *Determinarea phe plasmatice* a fost similară cu cea prezentată în capitolul II.1.1.

► **Diagrama studiului și prelucrare statistică** – au fost similare cu cele prezentate în capitolul II.1.1. Au fost realizate în total 60 de evaluări clinice și 98 de dozări ale phe plasmatice.

II.2.2-2.4.Rezultate, discuții, concluzii

Rezultatele studiului prezent au indicat valori ale QI corespunzătoare intelectului de limită ($QI=81,33 \pm 17,62$) la pacienții cu diagnostic precoce care au continuat dieta, asociate cu disfuncții neurologice minore (hiperreflexie osteotendinoasă - 77,77% și tulburări de motricitate fină - 44,44%) și deficite cognitive (66,66%), emoționale (77,77%) și comportamentale (22,22%) dominate de disfuncțiile executive. Pacienții acestui lot au început tratamentul dietetic între 8 și 16 săptămâni ($12,73 \pm 3,14$ săptămâni), realizând un control dietetic bun (ICD și phe curentă) pe toată durata tratamentului. Valorile QI ale acestor pacienți au fost corelate negativ cu vârsta la care a fost instituit tratamentul și controlul dietetic (ICD și phe curentă) realizat între 6 și 14 ani, rezultatele fiind semnificative statistic numai pentru ICD ($r=-0,797$, $p=0,018$).

Pacienții cu diagnostic precoce care au abandonat dieta la vârsta de 5 ani au obținut un QI corespunzător retardului psihic ușor ($QI=65,29 \pm 18,44$), asociat cu disfuncții neurologice minore (hiperreflexie osteotendinoasă - 100%, tulburările de motricitate fină - 85,71%),

deficite cognitive (100%), comportamentale (51,14%) și emoționale (85,71%), în procent mai mare comparativ lotul care a continuat tratamentul. Rezultatele au fost obținute în condițiile unui tratament insuficient controlat (ICD=8,27±2,01 mg/dl) și a abandonării premature a dietei. Aceste afirmații sunt susținute de faptul că vârsta la care a fost abandonat tratamentul a fost corelată pozitiv în studiul nostru cu valorile QI ale pacienților, fără să putem însă generaliza rezultatele ($r=0,724$, $p=0,066$). De asemenea, valorile QI ale acestor pacienți au fost corelate negativ cu controlul dietetic (ICD și phe curentă) fără ca rezultatele să fie semnificative statistic ($p<0,05$).

Pacienții cu diagnostic tardiv au obținut valori ale QI corespunzătoare retardului psihic ușor (QI=55,71±32,82), asociate cu disfuncții neurologice multiple: hiperreflexie osteotendinoasă (100%), tulburări de motricitate fină (85,71%), spasticitate (28,57%), semne cerebeloase (14,28%), semne extrapiramidale (14,28%), hipersalivație ± tulburări de masticție (14,28%), microcranie (28,52%) și fenotip blond (42,85%). La acestea s-au asociat deficite cognitive și comportamentale, cum ar fi: hiperactivitate cu deficit de atenție (28,57%), disfuncții cognitive (85,71%) și emoționale (85,71%), comportament autist (14,28%) și agitație psihomotorie (14,28%). Valorile QI ale pacienților cu diagnostic tardiv au fost corelate negativ cu controlul dietetic (ICD) și cu vârsta la care a fost instituit tratamentul, valorile fiind semnificative statistic doar în ultimul caz ($r=-0,817$, $p=0,025$). Controlul dietetic (ICD și phe curentă) realizat de acești pacienți a fost bun pe toată durata tratamentului.

Pacienții fără tratament au înregistrat valori ale QI corespunzătoare retardului psihic sever (QI=32,86±14,59) și disfuncții neurologice multiple: spasticitate (71,42%), semne piramidale (100%), cerebeloase (28,57%), extrapiramidale (42,85%), tulburările de motricitate fină (100%), hipersalivație ±tulburări de masticție (28,57%), microcranie (42,85%) și fenotip blond (100%), toate fiind în procent mai mare față de lotul cu diagnostic tardiv. La acestea s-a asociat agitație psihomotorie (85,71%), comportament autist (51,14%) și disfuncții cognitive (71,42%). Valorile QI ale pacienților fără tratament au fost corelate negativ, semnificativ statistic cu valorile phe plasmatiche ($r=-0,895$, $p=0,016$).

III. CONCLUZII GENERALE

1. Pacienții cu diagnostic precoce, din ambele grupe de vârstă, au prezentat valori ale QI corespunzătoare intelectului de limită, asociate cu disfuncții neurologice minore și unele deficite cognitive și comportamentale.

2. La pacienții cu vârstă mai mică de 7 ani, cu diagnostic precoce, prehensiunea a fost domeniul cu cele mai importante deficite, dar au fost înregistrate deficite și în domeniul limbajului, percepției și a socializării. Dezvoltarea motorie globală a fost în limite normale.

3. Pacienții care au abandonat dieta la vârsta de 5 ani au obținut valori QI finale corespunzătoare retardului psihic ușor, asociate cu disfuncții neurologice minore și deficite cognitive și comportamentale.

4. Tabloul clinic care a sugerat diagnosticul de PKU, la pacienții cu diagnostic tardiv, a fost retardul psihomotor sever asociat cu crize epileptice, comportament autist, semne neurologice polimorfe, în absența antecedentelor personale semnificative. În unele cazuri a fost prezentă microcrania, fenotipul blond și erupțiile de tip eczematiform.

5. Instituirea tratamentului la pacienții cu diagnostic tardiv a dus la recuperarea parțială a retardului psihic. Valorile QI au crescut semnificativ de la retard psihic sever la retard psihic mediu, cu un ritm de creștere mai alert în primele 6 luni după instituirea tratamentului. Factorii de dezvoltare cu cel mai înalt grad de recuperare au fost factorul ortostațiune/mers și limbaj receptiv, iar cel mai scăzut factorul prehensiune.

6. Pacienții cu diagnostic precoce, mai mici de 7 ani, au prezentat o dezvoltare neuropsihică semnificativ mai bună comparativ cu cea a pacienților cu diagnostic tardiv, asociată cu un procent mai mic de disfuncții neuropsihice.

7. Valorile QI înregistrate de pacienții cu diagnostic tardiv, cu vârstă peste 7 ani, au fost corespunzătoare retardului psihic ușor.

8. Pacienții fără tratament, din ambele grupe de vârstă, au înregistrat valori ale QI corespunzătoare retardului psihic sever.

9. Semnele neurologice observate la pacienții cu diagnostic tardiv și fără tratament, din ambele grupe de vârstă, au fost: hiperreflexie osteotendinoasă, tulburări de motricitate fină, spasticitate±semne piramidale, semne cerebeloase, extrapiramidale, hipersalivație ± tulburări de masticatie, în procent mai mare la cei fără tratament. Unii pacienți au prezentat microcrație, fenotip blond și eczemă, în procent mai mare la cei fără tratament

10. Vârsta la care a fost instituit tratamentul dietetic a fost corelată negativ cu valorile QI la toți pacienții, rezultatele fiind semnificative statistic doar pentru pacienții cu diagnostic precoce cu vârstă mai mică de 7 ani și pacienții cu diagnostic tardiv mai mari de 7 ani.

11. La pacienții cu diagnostic precoce dezvoltarea percepției, prehensiunii, limbajului receptiv și a socializării, au fost corelate negativ cu vârsta la care a fost instituit tratamentul, rezultatele fiind semnificative statistic numai în cazul percepției.

12. Vârsta la care a fost abandonat tratamentul a fost corelată pozitiv, dar ne semnificativ statistic, cu valorile QI.

13. Valorile QI ale pacienților cu diagnostic precoce, înregistrate la vârsta de 14 ani, au fost corelate negativ, semnificativ statistic cu controlul dietetic (ICD) realizat între 6 și 14 ani.

14. Controlul dietetic (ICD) realizat pe durata tratamentului de către pacienții care au abandonat dieta, a fost corelat negativ, dar ne semnificativ statistic, cu valorile QI la vârsta de 15 ani.

15. Controlul dietetic (ICD) realizat de pacienții cu diagnostic tardiv, în primele 6 luni de tratament, a fost corelat negativ, dar ne semnificativ statistic, cu valorile QI ale pacienților cu vârsta mai mică 7 ani.

16. La pacienții fără tratament valorile QI au fost corelate negativ, semnificativ cu valorile phe plasmatică.

17. Valorile phe plasmatică din ziua efectuării testării neuropsihice (phe curentă) au fost corelate negativ, ne semnificativ statistic, cu valorile QI ale pacienților cu diagnostic precoce mai mari de 7 ani și ale celor care au abandonat tratamentul.

18. Valorile phe plasmatică anterioare instituirii tratamentului au fost corelate negativ, dar ne semnificativ statistic, cu valorile QI și dezvoltarea limbajului, percepției și a socializării la pacienții mai mici de 7 ani cu diagnostic precoce și tardiv-abandon.

IV. LIMITELE STUDIULUI; IMPLICAȚII TEORETICE ȘI PRACTICE

Limitele studiului au fost cel inerente majorității studiilor clinice bazate pe populația de pacienți cu boli rare:

- număr relativ mic de pacienți incluși în fiecare lot (7-9 pacienți/lot), ceea ce a determinat ca în unele situații rezultatele obținute în studiu să nu poată fi generalizate la nivel de populație.

- incidența generală scăzută a PKU și subdiagnosticarea ei au ca rezultat existența unui număr restrâns de pacienți diagnosticați cu această boală, astfel încât am fost nevoiți în unele situații să includem în lot și cazuri limită. la interpretarea rezultatelor s-a luat în considerare acest lucru

- numărul redus și frecvența neregulată a determinărilor phe plasmatice la unii pacienți ar putea constitui o sursă de eroare în ceea ce privește interpretarea controlului dietetic, în special la pacienții cu vârsta peste 7 ani.

- au fost incluși în studiu toți pacienții diagnosticați cu PKU, fără a fi posibilă în toate cazurile diferențierea între forma clasică și formele ușoare/medii sau eventualele deficite ale cofactorului BH₄.

- deficitele cognitive și comportamentale au fost identificate la examenul psihologic în timpul testării dezvoltării neuropsihice, fără să se aplice teste caracteristice anumitor disfuncții specifice, astfel încât numărul și varietatea lor ar putea fi mult mai mare.

Luând în considerare toate aceste limitări, care au fost avute în vedere la interpretarea rezultatelor, studiul prezent este cel mai amplu studiu clinic realizat în țara noastră atât pe populație pediatrică cât și adultă cu fenilcetonurie, oferind o perspectivă analitică a evoluției diferitelor categorii de pacienți cu PKU.

IMPLICAȚII TEORETICE ȘI PRACTICE:

- screeningul neo-natal trebuie să fie o prioritate în scopul prevenirii retardului mental și a patologiei neuropsihice asociate

- având în vedere numărul mare de copii diagnosticați tardiv, se impune a fi testat pentru PKU orice copil care prezintă retard psihomotor asociat cu comportament autist, crize epileptice și semne neurologice polimorfe, în absența antecedentelor personale semnificative

- confirmarea diagnosticului necesită instituirea tratamentului, indiferent de vârsta pacientului

- evaluare neurologică și psihologică trebuie inclusă în managementul pacienților cu PKU, inclusiv a celor cu diagnostic precoce, pentru depistarea în timp util a deficitelor, în special a celor subtile, în vederea implementării strategiilor de soluționare

- conștientizarea de către părinți și pacienți a importanței urmării dietei pe tot parcursul vieții

CURRICULUM VITAE

Date personale

Nume: **BERECKI MONICA ALINA**

Data nașterii: 30.05.1967

Adresă: Cluj-Napoca, str.Horea, nr.5, ap.20, jud.Cluj

Telefon: 0726376463;

E-mail: maberecki@yahoo.com

Naționalitate: Română

Educație și formare

- 2007 – până în prezent: Asistent universitar la Departamentul Neuroștiințe, Disciplina Neurologie la Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 2007 – până în prezent: Medic specialist neurologie pediatrică– integrare clinică la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca
- 2003 – până în prezent: Doctorat – domeniul medicină la Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca; Conducător științific: Prof.Dr.Ileana Benga; Titlul tezei de doctorat: “Evaluarea dezvoltării neuropsihice în fenilcetonurie”
- 2001-2003: Masterat în Medicină Moleculară și Neuroștiințe la Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca; Lucrare de absolvire: „Bolile mitocondriale asociate cu tulburările metabolismului energetic”

- 03.2002: Medic specialist în specialitatea Neurologie Pediatrică confirmată prin Ordinul Ministrului Sănătății și Familiei nr.256 din 2002
- 1997 – 2002: Rezidențiat în Neurologie Pediatrică la Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca
- 1990 –1996: Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină
- 1981 –1985: Liceul Sanitar Cluj-Napoca

Experiență profesională în domeniul învățământului

- 2004 - până în prezent: Stagii cu studenții anului V MG
- 2007 - până în prezent: Stagii cu studenții AML și Moașe
- îndrumător științific a 2 lucrări de licență ale absolvenților
- Susținere de cursuri organizate de OAMR

Cursuri postuniversitare

- 31.05-1.06.2010: EPNS Training Course Epilepsy; Cheile Grădiștei, România
- 27-28.05.2009: EPNS Training Course Neurogenetics; Cheile Grădiștei, România
- 25.26.05.2009: EPNS Training Course Neuroimaging; Cheile Grădiștei, România
- 30-31.01.2009: EFNS/EFAS/YNT Teaching Course of Autonomic Nervous System Disorders Brașov, România
- 11.06.2009: Dizabilitate și societate; Cluj-Napoca
- 2006 – 2007: Psihopedagogie; Pedagogie Medicală; Metodica predării disciplinelor medicale și farmaceutice; Departamentul de Educație Medicală și Pregătire Pedagogică a Personalului Didactic UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 10.2006: Program Educațional pentru Managementul Epilepsiei Epi-Expert 3 Cluj-Napoca „Abordarea diagnostică a epilepsiilor în perspectiva calității vieții pacientului”
- 26-28.10.2005: “Algoritm de diagnostic și tratament în sindromul anemic și sindromul hemoragipar la copil”, Cluj-Napoca
- 30.09- 02.10.2005: „Epilepsiile temporale și extratemporale – aspecte clinice și EEG”, Brașov
- 2-6.05.2005: „Implicațiile examinărilor RMN în patologia neurologică”, Cluj-Napoca
- 11.15.10.2004: „Electromiografie și potențiale evocate în patologia neurologică cu demonstrații practice”, Cluj-Napoca
- 7-16.10.2002: Tehnici standard de neurofiziologie (studiul conducerii nervoase cu demonstrații practice)”, Cluj-Napoca
- 30-31.10.2002: „Teaching Course in Neurology”, Eger, Hungary, Organizat de: European Federation of Neurological Societies
- 13-17.05.2002: „Diagnosticul și intervenția precoce în tulburările de dezvoltare pentru prevenirea bolilor neuropsihice la copil”, Cluj-Napoca
- 26-28.05.2000: “Introducere în neurochimia psihiatrică”, Cluj-Napoca

Activitate de cercetare

- studii multicentrice de medicament: 4 studii - subinvestigator

Participări la congrese și conferințe

- participări la congrese și conferințe naționale și internaționale cu 15 lucrări prezentate oral și 10 postere

Lucrări științifice publicate în țară, în străinătate în volume de rezumate

- 12 lucrări

Lucrări științifice publicate în țară in extenso

- Berecki M, Benga I, Palade S, Vulturar R. Dezvoltarea neuropsihică în fenilcetonurie – studiu clinic. Clujul Medical 2010;4(83): 669-74.
- Berecki M, Palade S, Vulturar R, Benga I. Variația coeficientului de inteligență în fenilcetonurie în funcție de vârsta la care s-a instituit tratamentul dietetic și gradul de control al tratamentului. Clujul Medical 2011;2(84);229-34.
- Monica Berecki, Ileana Benga. Fenilcetonuria. Maramureșul Medical 2007;.29:18-19.
- Lăcrimioara Perju Dumbrovă, Yveta Azamfirei, Florina Todoca, Monica Berecki. Diagnosticul precoce al demenței în boala Parkinson. Acta Neurologica Transilvaniae 2000;2:2-5.
- Monica Berecki, Ileana Benga. Hemiplegia congenitală – corelații între aspectele etiologice, clinice și morfologice. Revista Societății de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți din România 1999;3:57-63

Membră în societăți profesionale

- SNPCAR (Societatea de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România)
- EPNS (Societatea Europeană de Neurologie Pediatrică)

Limbi străine: engleza

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

“TULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

PhD Thesis

**NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT IN
PHENYLKETONURIA**

Abstract

Ph.D. Candidate: Dr. Monica Alina Berecki

Scientific Coordinator: Prof. Dr. Ileana Benga

2012

Table of Content

List of abbreviations.....	4
INTRODUCTION.....	5
CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE	
I. PHENYLKETONURIA – GENERAL ASPECTS	6
I.1. History.....	6
I.2. Definition, clasification.....	7
I.3. Epidemiology.....	8
I.4. Genetics aspects	9
I.5. Pathogenesis of mental retardation and cognitive dysfunction in PKU.....	10
I.6. Neurocognitive outcomes in PKU	13
I.6.1. Neurocognitive outcomes of untreated classical form of PKU.....	13
I.6.2. Neurocognitive outcomes of early treated PKU	14
I.6.3. Neurocognitive outcomes of late treated PKU	17
I.6.4. Neurocognitive outcomes of early treated PKU who discontinued diet.....	17
I.6.5. Neurocognitive outcomes of early treated PKU, on the diet after a long off period	17
I.7. Diagnostic	18
I.8. Treatment	21
I.8.1. Objective of treatment.....	21
I.8.2. Treatment initiation.....	21
I.8.3. Low phenylalanine diet.....	22
• Protein and phenylalanine restriction	22
• Protein substitutes	23
• Daily protein intake	24
• Start of dietary phenylalanine restriction.....	—
• Management of treatment.....	26
• Vitamin, mineral and essential fatty acid supplementation	27
• Monitoring Phe concentrations	28
• Compliance diet.....	28
I.8.4. Alternative therapies	29
• LNAA supplimentation	29
• Tetrahydrobiopterin.....	29
• Fenilalanin amonia-liaza	30
• Gene therapy	30
• Liver transplant	30
I.9. Maternal PKU	30
I.10. BH ₄ deficiencies (BH ₄)	31
I.10.1. Genetics and biochemical aspects.....	31
I.10.2. Clinical aspects	32
I.10.3. Diagnostic	33
I.10.4. Treatment	33
I.10.5. Outcome	35

PERSONAL CONTRIBUTION

II. NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT IN PHENYLKETONURIA	37
II.1. NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT IN PACIENTS UNDER THE AGE OF 7	37
II.1.1. Research methodology	37
• Research objectives and hypothesis	37
• Groups	38
• Methods	39
• Study design	42
• Statistical analysis	43
II.1.2. Early diagnosed group	45
• Results	45
• Discussions	52
• Conclusions	59
II.1.3. Late diagnosed group.....	61
• Results – late diagnosed diet-off group.....	61
• Results – late diagnosed diet-on group	69
• Discussions - late diagnosed group	76
• Conclusions	84
II.1.4. Comparing the groups	85
• Results	85
• Discussions.....	94
• Conclusions	96
II.2. NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT IN PACIENTS AGED ABOVE 7	97
II.2.1. Research methodology	97
• Research objectives and hypothesis	97
• Groups	98
• Methods	99
• Study design	100
• Statistical analysis	100
II.2.2. Results	101
II.2.3. Discussions	111
II.2.4. Conclusions	119
III. GENERAL CONCLUSIONS	121
IV. Limitation of the study; theoretical and practice implications	124
Anexa 1	126
Anexa 2	128
Thanks	128
REFERENCES	129

Key words: phenylketonuria, PKU, blood phenylalanine, mental retardation, psychomotor development, autistic behavior, IQ, DQ

INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU) is one of the few genetic disorders in which mental retardations and associated neurocognitive disorders can be prevented. One measure of prevention is to diagnose by newborn screening programs and to start the treatment with low phenylalanine diet in the first weeks (days) of life. The correctly controlled and life-long followed diet leads to a normal intelligence quotient (IQ), but lower than that of the control subjects' or than that of relatives without PKU. This slightly lower of the IQ is sometimes associated with subtle cognitive disorder.

Relaxation or abandon of the diet may lead, depending on the age when this happens, to an increase of the cognitive and comportamental disorders.

There is a number of patients who, for a series of reasons, are omitted from the neonatal screening or who do not respond to the treatment. Longitudinal studies carried on these patients show a partial recovery of the neurocognitive disorder after beginning the treatment, proving the benefic effect of the diet for late diagnosed patients.

The natural evolution of untreated PKU is irreversible, registering progressive neurological deterioration, microcephaly, seizures, mental retardation, cognitive and comportamental disorders.

Our thesis aims at evaluating the development of neurocognitive disorder in PKU diagnosed patients, at different age groups, according to the age when the diet treatment and control started, making, at the same time, a synthesis of the recently published scientific data and studies carried worldwide.

CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE

I. Phenylketonuria – data from literature – the chapter is a review and an update of the studied pathology.

PERSONAL CONTRIBUTION

II.1. NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT IN PATIENTS UNDER THE AGE OF 7

II.1.1 Research Methodology

► Research Objectives and hypothesis

The aim of the study was the evaluation of neurocognitive aspects in a group of 23 PKU diagnosed patients under 7, according to the age when the diet treatment started and the diet control. The diet control was represented by:

- *The index of dietary control (IDC)*, definite by all half-year medians throughout the patient's life. This index represents the diet control during the treatment.
- *The current Phe level*, representing the blood Phe level from the day when the clinic evaluation was done.
- *The blood Phe at the moment when diagnosed (Phe dg)*, representing Phe levels before the start of the treatment.

The study was based on the following hypothesis:

- PKU patients diagnosed by newborn screening programs, with a well-controlled and constantly followed treatment, register a normal neurocognitive development, but with subtle cognitive disorders.
- For late diagnosed patients the start of the diet treatment leads to a partial recovery of the neurocognitive disorder.
- Clinical manifestations in untreated PKU patients are: mental retardation, neurological complication, seizures, autistic behavior, hyperactivity disorder, attention deficit,

emotional disturbances, cognitive disorders, microcephaly, lighter skin and hair, eczema.

- The factors that can influence the neurocognitive development are the age when the treatment started and the diet control.

► **Participants**

An observational, analytic type prospective longitudinal study carried out during 2003-2011 in the Pediatric Neurology Hospital in Cluj-Napoca. Patients were monitored during variable time periods and in different periods of time, with a previously written agreement for participating in the study.

The initial group was divided into two groups, according to the age of starting treatment:

1. The early diagnosed group – was formed by 7 patients. Patients aged under 7 were included in the group, all of them started the diet in the first 3 months of life, had a treatment compliance and periodical blood Phe determinations, including before starting the treatment.

2. The late diagnosed group – formed by 16 patients. Patients aged under 7 were included in the group, all of which late diagnosed and on a diet treatment after 3 months of life (between 8 and 57 months), had a treatment compliance and periodical blood Phe determinations. Out of the total of 16, 13 patients continued the study for about 6 months (*Late diagnosed diet-off group*) and 7 patients who were on the treatment for about 48 months (*Late diagnosed diet-on group*).

► **The Methods** used were *clinical assessment and blood Phe levels measure*.

The clinical assessment included: medical history, somatic examination, head circumference, fair skin and hair, eczema, neurologic examination, psychological examination and assessment of the neurocognitive development. The tests used for assessment of the neurocognitive development were München Development Scale, for children aged 0-3 years and (Raven’s Progressive Matrices and Binet-Simon test) for children aged 3-7 years.

The neurocognitive development was appreciated by studying the development items (gross motor skills, fine motor skills, perception, expressive language, receptive language, social skills) and the intelligence quotient (IQ) or the development quotient (DQ). The QD was calculated for patients whose mental age did not allow calculating their QI, the following formula being used: $\frac{\text{The mental age (months)}}{\text{The chronological age (months)}} \times 100$. The mental age was represented by the arithmetic average of the development factors. The intelligence quotient was classified according to the values of the QD, corresponding to the criteria from DSM IV and the Raven book.

The blood Phe levels determination was carried out using a videodensitometry method of the bidimensional chromatography in a thin layer of celulosis at the Laboratory of Genetic Explorations I of the Emergency Clinical County Hospital, Cluj-Napoca.

According to the blood Phe levels, the *diet control* of each patient was established.

According to IDC values, the diet control was classified in good, acceptable or bad (see the table below) (149).

Table no. 9: Quality of the diet control according to the patient’s age

Age (years)	ICD		
	Good	Acceptable	Bad
0 - 6	2-6 mg/dl	6-8 mg/dl	> 8 mg/dl
6 - 14	2-8 mg/dl	8-10 mg/dl	> 10 mg/dl
> 14	2-10 mg/dl	10-15 mg/dl	> 15 mg/dl

► **Study Design:** Clinic evaluations and periodic blood Phe levels were carried out, each patient having at least a clinic evaluation every 6 months and at least 2 blood Phe determinations every 6 months. 160 clinic evaluations and 261 dosing of blood Phe were done, on which it was decided the patients' neurocognitive development and the diet control was defined.

Comparisons and multiple correlations were done between the patients' neurocognitive development and diet control in each group. Also, comparisons between the early and the late diagnosed groups were carried out.

► **The statistic analysis** was done by using both descriptive calculus and significance. The Student (t) test was used for studying the existence of meaningful differences between 2 groups, and the Levene test in advance for the variations. Pearson correlation coefficient was used for studying the correlation between two normally distributed quantitative variables. The level of significance chosen for statistic tests was lower than 0,05.

II.1.2. The early diagnosed group - results, discussions, conclusions

Our study results indicated, for the early diagnosed group an average value QI/QD corresponding to the subaverage intellectual functioning ($QI/QD=83,71\pm6,72$), a lower value compared to the one mentioned in most studies. By association, development retardation was found at all tested development items: fine motor skills, perception, expressive language, receptive language, social skills, out of which, fine motor skill was the factor that registered the lower average development, followed by expressive language, perception, receptive language and social skills items. The gross motor development did not registered any deficit, although, in their evolution, some children had a motor delay development, which was recovered until evaluation. The neurological symptoms diagnosed at the patients of this group were: fine motor deficits (100%), brisk reflexes and recurrent epileptic seizures (14%). Neurocognitive disfunctions added to the previously mentioned ones: autistic behaviour (14%), hyperactivity (58%), attention deficit (86%), language disorders (represented by difficulties with spelling and/or poor vocabulary) (100%), deficit in numerical processing (100%), visual-spatial ability (29%), impulsivity (29%), low frustration tolerance (29%), behavioral self-control deficiency (29%) and emotional disorders (29%).

The age when the diet was started for early diagnosed patients was between 3-12 weeks, at an average age of $6,29\pm3,45$ weeks. At present, the worldwide recommendation to minimize the neurocognitive disfunctions is to start the diet treatment in the first month of life, or, according to recommendations from USA, in the first 10 days of life. The age when the diet treatment began in our study was negatively correlated with the QI/QD values and the development of perception, expressive language, receptive language, social skills and fine motor skills, the results being statistically significant only for QI/QD ($p=0,049$, $r=-0,810$) and perception ($p=0,006$, $r=-0,938$).

The average diet control done during the treatment for the patients in this group was between the interval 2-6 mg/dl ($IDC=5,78\pm2,94$ mg/dl), being considered a good diet control. On the contrary, the average value of blood Phe levels registered in the last evaluation, indicated higher levels, corresponding to an acceptable diet control (current Phe $=7,31\pm5,51$ mg/dl), which, similarly to other studies in the literature, could have the significance of a decrease of the treatment compliance. The study of the neurocognitive development and diet control relationship (IDC and current Phe) highlighted the existence of a negative correlation between the development of fine motor skills, language and social skills and IDC without statistically significant results ($p>0,05$). Similarly, QI/QD values, development of perception, language and socializing were negatively correlated with the average value of blood Phe levels to which patients were exposed before starting the treatment, without reaching significant results ($p>0,05$).

II.1.3. The late diagnosed group (late diet-off group and late diet-on group) - results, discussions, conclusions

This group was formed of 16 patients late diagnosed with PKU between 8 and 57 months with an average of $22,56 \pm 13,76$ months.

Before deciding on the treatment, the clinical aspects were dominated by severe psychomotor retardation (QI/QD= $27,38 \pm 12,82$), epileptic seizures, autistic behavior, associated with polymorphic neurological signs while having an insignificant personal history, elements which determined the PKU diagnostic. In some cases, microcrania, the blond phenotype and eczematous eruptions occurred.

Starting the treatment led to a partial recovery of neurocognitive impairments. Hence, after a 6-month treatment a significant increase of both QI/QD values ($p=0,004$) and all development items ($p=0,001-0,002$). In this interval, the average value QI/QD increased with 11,93 points, reaching the medium mental retardation level (QI/QD= $39,31 \pm 20$). At the end of the study, after 48 months of treatment, (late diet-on group) QI/QD values registered an average increase of 24,16 points, from severe mental retardation to a medium mental retardation (QI/QD= $48,33 \pm 29,38$), the increase being statistically significant ($p=0,028$). The values registered a significant increase for development items, too ($p=0,015-0,03$). The increasing rhythm of development items in the first 6 months of treatment was close to the normal one, with a better development rhythm for gross motor skills, followed by socializing, perception and expressive language items. In time, the increasing rhythm reduced itself in an unequal way, so that after 48 months of treatment standing and fine motor skills registered the lower development level, while gross motor skills and receptive language had the highest degree of recovery. The factors that we consider to have contributed to the alert increasing rhythm in the first 6 months were the disappearance of epileptic seizures (West Syndrome) and an improvement of the autistic behavior.

At the neurologic exam carried out before starting the treatment muscle tone disorders were predominant, hypotonia being much less noticed (87,5%) compared to spasticity (12,5%). Brisk reflexes, hypersalivation±mastication disorders (62,5%), strabismus and nystagmus (38%), extra pyramidal and cerebellar signs (19%) also occurred. After 48 months of treatment, the number of neurological symptoms registered a decrease in all items, except for fine motor skills (100%) and cerebellar signs (57%). The percentage of neurocognitive disorders increased in time, becoming obvious along with the development of the nervous system, except for the autistic behavior, which registered a decrease from 100% at the first evaluation to 42% after 48 months of treatment.

The average diet control (ICD and current Phe) was situated in the interval 2-6 mg/dl, representing a good diet control, except for the value of current Phe obtained after 48 months of treatment (current Phe= $8,64 \pm 8,49$ mg/dl), which, similarly to the early diagnosed group, indicates the decrease of the treatment compliance. The correlations made between neurocognitive development and diet control indicated the existence of a negative correlation between the QI/QD values after 6 months of treatment and the dietary control index, without being statistically significant ($p>0,05$).

The study of the linear relationship between neurocognitive development and the age when the treatment started indicated a negative correlation between the QI/QD values and the age when the treatment started, without registering statistically significant results ($p>0,05$).

II.1.4. Comparing the group - results, discussions, conclusions

Comparisons between the early and the late diagnosed groups were carried out concerning the neurocognitive development, the age when starting the treatment and diet

control. Both groups had 7 patients, aged between $51,57 \pm 6,72$ months for the early diagnosed group and $53 \pm 18,44$ months for the late diagnosed one.

For the early diagnosed group, the diet treatment started between 3 and 12 weeks, with an average of $6,29 \pm 3,45$ weeks, and for the late diagnosed one, between 8 and 43 months, with an average of $17,63 \pm 12,21$ months.

The results obtained revealed a significantly better neurocognitive development ($p=0,021$) from the early diagnosed group (QI/QD= $83,71 \pm 19,71$) compared to the patients in the late diagnosed group (QI/QD= $48 \pm 28,14$). The results were also similar as far as development items are concerned ($p < 0,02$). In both groups, fine motor development registered the lowest development level in contrast with the gross motor development which registered the highest level of development.

The neurological and psychological exam revealed minor neurological signs associated with cognitive disorders for early diagnosed group, whereas late diagnosed group registered polymorphic neurological signs associated with microcrania, hyperactivity, attention deficit and autistic behavior.

The diet control undergone during treatment and the blood Phe levels from before starting the treatment did not show significant differences between the two groups ($p=0,19$; $p=0,35$). Both groups registered during treatment a good diet control, with average values situated in the interval 2-6 mg/dl, and they were exposed before starting the treatment to the average blood Phe levels higher than 20 mg/dl.

Blood Phe levels from the day of the neurocognitive evaluation indicated a good diet control in the late diagnosed group and an acceptable one in the early diagnosed group, the differences being significantly higher for the patients in the early diagnosed group ($p=0,04$). These results could indicate a decrease of the compliance to treatment in the early diagnosed group.

The neurocognitive development of patients from the 2 groups, who followed a similar diet control during treatment and who were exposed to similar values of previously treatment registered blood Phe, but registered important differences concerning the age when treatment started, sustain the importance of early started treatment.

II.2. EVALUATION OF NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT FOR PATIENTS AGED OVER 7

II.2.1 Research methodology

► Research objectives and hypothesis

Our thesis aims at evaluating the development of neurocognitive disorder in PKU diagnosed patients, aged over 7, and at analysing the relationship between the neurocognitive development and the age the diet treatment started and the diet control.

The diet control was represented by:

- *The index of dietary control (IDC)*, definite by all one-year medians of blood Phe levels. IDC was calculated separately, according to the critical periods of the neurocognitive development: 0-6 years, 6-14 years and > 14 years.
- *The current Phe level*, representing the blood Phe level from the day when the clinic evaluation was done.

The hypothesis on which we based our study were similar to those in chapter II.1.1, to which it was added the hypotheses according to which childhood treatment abandon can be associated with a decrease of intelligence and increase of neurocognitive disorders.

► Participants

The study was a prospective longitudinal and observational, analytical retrospective type carried out during 2003-2011 in the Pediatric Neurology Hospital in Cluj-Napoca..

Patients were monitored during variable time periods and in different periods of time, with a previously written agreement for participating in the study.

30 PKU diagnosed patients, aged 8-42, were included in the group. The initial group was divided into four groups, according to the age of starting treatment and to treatment compliance.

1. Early diagnosed group - includes 9 patients, aged 8-26, with a diet treatment started in the first 3 months of life ($12,73 \pm 3,14$ weeks), with treatment compliance and periodical blood Phe determinations.

2. Late diagnosed group - includes 7 late diagnosed patients, aged 11-20, with a diet treatment started after the age of 3 months ($1,81 \pm 0,94$ years), with treatment compliance and periodical blood Phe determinations.

3. Early diagnosed diet-off group - includes 7 patients, aged 9-25, with a diet treatment started in the first 3 months of life ($8,29 \pm 2,43$ weeks), with treatment compliance until the age of 5 when treatment was abandoned. All patients had periodical blood Phe determinations, at least once in 6 months until abandoning treatment.

4. Untreatment group - includes 7 patients, aged 10-42, who did not follow a diet treatment.

► **The method** used was *clinical evaluation* and *dosing blood Phe levels*.

The clinical assessment included: anamnesis, somatic examination, neurological examination, psychological examination and IQ testing. For IQ testing Raven's Progressive Matrices and Binet-Simon tests were used.

Blood Phe levels determination carried out was similar to the one described in Chapter II.1.1.

► **Study design** and **statistic analysis** –were similar to the one described in Chapter II.1.1. A total of 60 clinical evaluations and 98 blood Phe dosing were carried out.

II.2.2-2.4. Results, discussions, conclusions

The results of the study indicated for early diagnosed patients who continued the diet IQ values corresponding to subaverage intellectual functioning ($QI=81,33 \pm 17,62$) associated with minor neurological dysfunctions (brisk reflexes - 77,77% and fine motor disorders - 44,44%) and cognitive (66,66%), emotional (77,77%) and behavioral disorders (22,22%) dominated by executive dysfunctions. The group's patients started the diet treatment between 8 -16 weeks ($12,73 \pm 3,14$ weeks), realizing a good diet control (IDC and current Phe) during the treatment. These patients' IQ values were negatively correlated with the age when the treatment started and the diet control (IDC and current Phe) done between 6 and 14 years, the results being statistically significant only for IDC ($r=-0,797$, $p=0,018$).

Early diagnosed patients who went off the diet at the age of 5 had an IQ corresponding to a mild mental retard ($QI=65,29 \pm 18,44$), associated with minor neurological dysfunctions (brisk reflexes - 100%, fine motor disorders - 85,71%), cognitive (100%), behavioral (51,14%) and emotional disorders (85,71%), a higher percentage compared to the patients who continued treatment. The results were obtained in the situation of insufficiently controlled treatment ($IDC=8,27 \pm 2,01$ mg/dl) and of premature diet abandon. These statements are sustained by the fact that the age when the treatment was abandoned, was positively correlated in our study with patients' IQ, still without generalizing the results ($r=0,724$, $p=0,066$). Also, these patients' IQ values were negatively correlated with diet control (IDC and current Phe) with no statistically significant results ($p<0,05$).

Late diagnosed patients obtained IQ values corresponding to a mild mental retardation ($QI=55,71 \pm 32,82$), associated with multiple neurological dysfunctions: brisk reflexes (100%), fine motor disorders (85,71%), spasticity (28,57%), cerebellar signs (14,28%), extrapyramidal

signs (14,28%), hypersalivation±mastication disorders (14,28%), microcrania (28,52%) and blond phenotype (42,85%).

These were associated with cognitive and behavioral disorders, such as: hyperactivity with attention deficit (28,57%), cognitive (85,71%) and emotional dysfunction (85,71%), autistic behavior (14,28%) and psychomotor agitation (14,28%). IQ values of late diagnosed patients IQ were negatively correlated with diet control (IDC) and the age when the treatment started, the values being statistically significant just in the last case ($r=-0,817$, $p=0,025$). Diet control (IDC and current Phe) at these patients was good during the whole treatment.

Patients without treatment registered IQ values corresponding to severe mental retardation ($QI=32,86\pm 14,59$) multiple neurological dysfunctions: brisk reflexes (71,42%), pyramidal signs (100%), cerebellar signs (28,57%), and extrapyramidal signs (42,85%), fine motor disorders (100%), hypersalivation±mastication disorders (28,57%), microcrania (42,85%) and blond phenotype (100%), all in a higher percentage than in the late diagnosed group. These were associated with psychomotor agitation (85,71%), autistic behavior (51,14%) and cognitive disorders (71,42%). IQ values of patients without treatment were negatively, statistically significant, correlated with plasmatic Phe values ($r=-0,895$, $p=0,016$).

III. GENERAL CONCLUSIONS

1. Early diagnosed patients, in both age groups, IQ values corresponding to subaverage intellectual functioning, associated with minor neurological dysfunctions and some cognitive and behavioral disorders.

2. In early diagnosed patients aged under 7, fine motor skills was the most affected domain, but deficits in language, perception and socializing skills were also present. Gross motor development was between normal limits.

3. Patients who abandoned diet at the age of 5 had final IQ values corresponding to mild mental retardation, associated with minor neurological dysfunctions and cognitive and behavioral disorders.

4. The clinic manifestations, which suggested PKU diagnose, for late diagnosed patients, was severe psychomotor retardation associated with epileptic seizures, autistic behavior, polymorphic neurological signs, given the insignificant personal history. In some cases, microcrania, the blond phenotype and eczematous eruptions occurred.

5. Starting treatment for late diagnosed patients led to a partial recovery of the mental retardation. IQ values evolved significantly from severe to medium mental retardation, with a more accelerated rhythm in the first 6 months after treatment began. Developmental factors with the highest degree of recovery were by gross motor skill and receptive language one, while the lowest was the fine motor skill.

6. Early diagnosed patients under 7, registered a significantly better neurocognitive development compared to late diagnosed patients, associated with a lower percentage of neurocognitive dysfunctions.

7. IQ values registered by late diagnosed patients, aged above 7, corresponding to mild mental retardation.

8. No treatment patients, in both age groups, registered IQ values corresponding to severe psychic retardation.

9. Neurological signs noticed at no treatment and late diagnosed patients, in both age groups, were: brisk reflexes, fine motor disorders, spasticity ±pyramidal signs, cerebellar signs, extrapyramidal signs, hypersalivation±mastication disorders, in a higher percentage at patients with no treatment. In some cases, microcrania, the blond phenotype and eczematous eruptions occurred, in a higher percentage at patients with no treatment.

10. The age when the treatment started was negatively correlated to IQ values for all patients, the results being statistically significant only for early-diagnosed patients aged under 7 and late diagnosed patients aged above 7.

11. For early diagnosed patients, development of perception, fine motor skills, receptive language and socializing were negatively correlated with the age when treatment started, with results statistically significant only for the perception item.

12. The age when the treatment was abandoned was positively, but not statistically significantly correlated, with IQ values.

13. IQ value of early diagnosed patients, registered at the age of 14, was negatively and significantly correlated with the diet control (IDC) done between 6 and 14 years.

14. Diet control (IDC) during treatment by patients who abandoned diet, was negatively, but not statistically significantly correlated with IQ values at the age of 15.

15. Diet control (IDC) undergone by late diagnosed patients, in the first 6 months of treatment, was negatively, but not statistically significantly correlated with IQ values of patients aged under 7.

16. For patients without treatment, IQ values were negatively and statistically significantly correlated with blood Phe levels.

17. Blood Phe levels from the day of the neurocognitive testing (current Phe) were negatively and not statistically significantly correlated with IQ values of early diagnosed patients aged above 7 and of off treatment patients.

18. Blood Phe levels, anterior to starting the treatment, were negatively, but not statistically significantly correlated with IQ values and language, perception and socializing development for early, aged under 7, diagnosed patients and patients with late-abandon.

IV. LIMITATION OF THE STUDY; THEORETICAL AND PRACTICE IMPLICATIONS

The limitations of the study were inherent to any clinical studies based on patients with rare diseases:

- relatively reduced number of patients included in each group (7-9 patients/group), which made it impossible for some of the study results to be generalized at the population level.

- PKU low general occurrence and its sub-diagnosing have as result the existence of a reduced number of patients diagnosed with this disease so that, in some situation, we had to include in a group some limit-cases. When interpreting results, this aspect was taken into consideration.

- the reduced number and irregular frequency of blood Phe levels determinations in some patients could turn into a source of error as far as the diet control is concerned, especially for children aged over 7.

- all PKU diagnosed patients were included, without being possible, in all cases, to differentiate between the classical form and some light/medium forms or possible deficits of the cofactor BH₄.

- cognitive and behavioral deficits were identified at the psychological examination during testing the neurocognitive development, without using tests for certain specific disfunctions, so that their number and variety could be much more higher.

Due to all these limitations, which were taken into consideration when interpreting the results, the present study is the largest clinical study in our country done on both PKU pediatric and adult population, offering an analytical perspective of the evolution of different PKU patients groups.

Theoretical and practical implications:

- neo-natal screening must be a priority in preventing mental retard and associated neurocognitive disorders
- taking into consideration the large number of late-diagnosed children, it is a necessity to have any child tested for PKU if he/she presents psycho-motor delay associated with autistic behavior, epileptic seizures and with polymorphic neurological signs while having an insignificant personal history
- confirming the diagnostic asks for starting of treatment, irrespective of the patient's age
- a neurological and psychological examination must be included in the management of PKU diagnosed patients, including the early diagnosed, in order to observe the disorders in due time, especially the subtle ones, in order to implement the treatment strategies
- making both parents and patients aware of the importance of respecting life-time diet.

CURRICULUM VITAE

Personal data

Name: **BERECKI MONICA ALINA**

Date of birth: 30.05.1967

Adress: Cluj-Napoca, str.Horea, nr.5, ap.20, jud.Cluj

Phone: 0726376463

E-mail: maberecki@yahoo.com

Nationality: Romanian

Education and training

- Since 2007: Teaching Assistent, Neuroscience Department, Discipline of Neurology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
- Since 2007: Specialist in Pediatric Neurology, Emergency Hospital for Children, Pediatric Neurology Department, Cluj-Napoca
- Since 2003: PhD Student at the University at the Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca; Scientific coordinator: Prof.Dr.Ileana Benga; Title of PhD Theses: "Neurocognitive Assessment in Phenylketonuria"
- 2001-2003: Masters degree in Neuroscience and Molecular Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. Title of dissertation: „Disorders of Energetic Metabolism associates with Mitochondrial Disease"
- Since 03.2002: Specialist in Pediatric Neurology, confirmed by Health and Family Ministry Order no.256/2002
- 1997 - 2002: Pediatric Neurology Resident at the Clinical County Hospital, Cluj-Napoca
- 1990 - 1996: University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Medicine Faculty
- 1981 - 1985: Nursing Care High School, Cluj-Napoca

Professinal Experience in Academic Teaching

- Since 2004: internships in Pediatric Neurology with 5th year students of the Faculty of Medicine

- Since 2007: internships in Pediatric Neurology with nursing and midwifery of the Faculty of Medicine
- Coordination of 2 graduation theses
- Courses in the fields of Neurology Pediatric fields for nursing

Post-graduate Studies

- 31.05-1.06.2010: EPNS Training Course Epilepsy; Cheile Grădiștei, Romania
- 27-28.05.2009: EPNS Training Course Neurogenetics; Cheile Grădiștei, Romania
- 25.26.05.2009: EPNS Training Course Neuroimaging; Cheile Grădiștei, Romania
- 30-31.01.2009: EFNS/EFAS/YNT Teaching Course of Autonomic Nervous System Disorders Braşov, Romania
- 11.06.2009: Disability and Society; Cluj-Napoca
- 2006 – 2007: Psychopedagogy; Medical Pedagogy; teaching Methodology of the Medical and Pharmaceutical Disciplines; Department of Medical Education and Pedagogical Training for the Teaching Personals of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 10.2006: Educational Program for Epilepsies Management Epi-Expert 3 Cluj-Napoca „Diagnostic boarding in a perspective quality life of the epileptic patients”
- 26-28.10.2005: “Diagnostic and treatment algorithms of the children anemic and hemorrhagic syndromes”, Cluj-Napoca
- 30.09- 02.10.2005: „Temporal and Extratemporal Epilepsies – clinical and EEG aspects”, Braşov
- 2-6.05.2005: „MRI implications in Neurological Pathology”, Cluj-Napoca
- 11.15.10.2004: „Electromyography and Evoked Potentials in Neurological Pathology with practical demonstrations”, Cluj-Napoca
- 7-16.10.2002: Standard Techniques in Neurophysiology (study of nerve conductions with practical demonstrations)”, Cluj-Napoca
- 30-31.10.2002: „Teaching Course in Neurology”, Eger, Hungary, Organizat de: European Federation of Neurological Societies
- 13-17.05.2002: „Diagnostic and early interventions for neuropysical preventions diseases in children development disorders”, Cluj-Napoca
- 26-28.05.2000: “Introductions in psychiatric neurochimia ”, Cluj-Napoca

Research activity

- Multicentric Multinational Drug-studies: 4 studies - subinvestigator

Congress and Conferences Attended

- over 15 communications and 10 posters presented at the national and international congress and conferences

Scientific papers published nationally and abroad in summary reviews

- 12 papers

Scientific papers published in nationally journals

- Berecki M, Benga I, Palade S, Vulturar R. Neurocognitive Development in Phenylketonuria - Clinical Study. The "Clujul Medical" Journal 2010;4(83): 669-74.
- Berecki M, Palade S, Vulturar R, Benga I. Intelligence Quotient Variation in Phenylketonuria According to the Age of Starting of Dietary Treatment and its Quality. The "Clujul Medical" Journal 2011;2(84);229-34.

- Monica Berecki, Ileana Benga. Phenylketonuria. "Maramureşul Medical" Journal 2007;29:18-19.
- Lăcrimioara Perju Dumbravă, Yveta Azamfirei, Florina Todoca, Monica Berecki. Early diagnostic in Parkinson's Dementia. "Acta Neurologica Transilvaniae" Journal 2000;2:2-5.
- Monica Berecki, Ileana Benga. Congenital Hemiplegia – etiological, clinical and morphological corelations. Journal of Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry 1999;3:57-63.

Membership of Society

- SNPCAR (Romanian Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry)
- EPNS (European Pediatric Neurology Society)

Languages: English