

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Πότε πρέπει να διενεργείται έλεγχος για μεταβολικά νοσήματα σε παιδιά με νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα;

Τα νοσήματα του μεταβολισμού μπορεί να συνδέονται με ποικίλες εκδηλώσεις από όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με τις ενδείξεις διενέργειας ελέγχου για μεταβολικά νοσήματα σε παιδιά με νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Τα νοσήματα του μεταβολισμού που συνδέονται συχνότερα με επιληψία είναι οι οργανικές οξυουρίες και η ανεπάρκεια καρνιτίνης, ενώ στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει συχνά ψυχοκινητική καθυστέρηση και θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η ηλικία του παιδιού αλλά και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες εμφανίζονται οι επιληπτικές κρίσεις κατευθύνουν καλύτερα τη διαγνωστική διερεύνηση. Οι οργανικές οξυουρίες μπορεί να είναι το υποκείμενο νόσημα και σε περιπτώσεις εγκεφαλικής παράλυσης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν εξωπυραμιδικά ή δυστονικά συμπτώματα. Αντίθετα, τα μεταβολικά νοσήματα αποτελούν σπάνιες αιτίες μεμονωμένης νοητικής υστέρησης στον παιδικό πληθυσμό. Όσον αφορά στα παιδιά με αυτισμό, η προσέγγιση πρέπει να εξατομικεύεται βασιζόμενη στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και στο οικογενειακό ιστορικό. Τέλος, η διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα, αλλά και ορισμένες ψυχιατρικές οντότητες μπορεί να συνδέονται με συγκεκριμένα νοσήματα του μεταβολισμού και οι ιατροί των αντίστοιχων ειδικοτήτων θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις εν λόγω οντότητες.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού αποτελούν γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε δυσλειτουργία ενζύμων, τα οποία υπεισέρχονται σε μεταβολικές οδούς του οργανισμού. Οι κατηγορίες στις οποίες ταξινομούνται είναι οι εξής: διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων, διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών και των πυριμιδινών, διαταραχές του μεταβολισμού των στεροειδών, διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών, διαταραχές των μιτοχονδρίων, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, οργανικές οξυουρίες, διαταραχές της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, λυσοσωμικά νοσήματα, διαταραχές της λειτουργίας των υπεροξεισωματιών. Η ηλικία διάγνωσης και οι κλινικές εκδηλώσεις τους ποικίλλουν και αφορούν σε όλα τα συστήματα του οργανισμού με προεξάρχουσα την εμφάνιση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων,

ενώ συχνά μπορεί να εμφανίζονται με μη ειδικά σημεία και συμπτώματα. Σε άλλες περιπτώσεις, η συμπτωματολογία είναι δυνατόν να επάγεται από συγκεκριμένους διατροφικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>1</sup> Τα τελευταία έτη, η πρόοδος στις διαγνωστικές μεθόδους έχει καταστήσει ευχερέστερη τη διάγνωσή τους, αν και σε συστήματα υγείας με περιορισμένους οικονομικούς πόρους ο ενδελεχής έλεγχος ενδέχεται να είναι ασύμφορος. Από θεραπευτικής άποψης, για αρκετά από τα νοσήματα αυτά υπάρχουν διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές (ενζυμική αποκατάσταση, τροποποίηση του διαιτολογίου, αποφυγή εκλυτικών παραγόντων) που μπορεί να μεταβάλλουν σημαντικά τη φυσική τους πορεία. Για τον λόγο αυτόν η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωσή τους ενδέχεται να έχει καθοριστική επίδραση τόσο στην πρόγνωση όσο και στην ποιότητα ζωής των παιδιών.<sup>1,2</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση δεδομένων από τη βιβλιογραφία σχετικά με το πότε παιδιά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(3):326-334  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(3):326-334

Μ. Γώγου,<sup>1</sup>  
Χ. Γώγου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Α΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

When is a metabolic screening of children with neurological and psychiatric symptoms necessary?

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Μεταβολικά νοσήματα  
Μεταβολικός έλεγχος  
Νευρολογικά συμπτώματα  
Νευρολογικές εκδηλώσεις  
Νοσήματα του μεταβολισμού  
Παιδιά

Υποβλήθηκε 1.7.2018

Εγκρίθηκε 10.7.2018

με νευρολογικά και ψυχιατρικά σημεία και συμπτώματα πρέπει να ελέγχονται για νοσήματα του μεταβολισμού.

**2. ΕΠΙΛΗΨΙΑ**

Παρ’ όλο που η επιληψία είναι μια σχετικά συχνή νευρολογική πάθηση στην παιδική ηλικία, η σχετιζόμενη με μεταβολικά νοσήματα επιληψία είναι αρκετά σπανιότερη. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ένα μεταβολικό νόσημα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σπασμών είναι πολλοί και περιλαμβάνουν διαταραχή της λειτουργίας των νευρώνων, διαταραχή στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, τοξική επίδραση συσσωρευμένων μεταβολιτών ή εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων. Επίσης, μπορεί να ευθύνονται συγγενείς δυσπλασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που συνυπάρχουν συχνά με ορισμένα νοσήματα του μεταβολισμού. Παράλληλα, αξίζει να αναφερθεί ότι οι επιληπτικές κρίσεις στο πλαίσιο ενός μεταβολικού νοσήματος μπορεί να αποτελούν την πρώτη και κύρια κλινική εκδήλωση, να εμφανίζονται αργότερα ως αποτέλεσμα εκφύλισης δομών του ΚΝΣ (επιφαινόμενο) ή, τέλος, να λαμβάνουν χώρα σε καταστάσεις μεταβολικής απορρύθμισης (π.χ. ως αποτέλεσμα υπεραμμωναιμίας ή υπογλυκαιμίας) (πίν. 1). Όσον αφορά στην ηλικία εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων (νεογνική, βρεφική, παιδική/εφηβεία), αυτή παρέχει συχνά χρήσιμες πληροφορίες που κατευθύνουν προς τη διάγνωση συγκεκριμένων μεταβολικών νοσημάτων<sup>3,4</sup> (πίν. 1). Σε θεραπευτικό επίπεδο, η διάγνωση συγκεκριμένων μεταβολικών νοσημάτων συνεπάγεται θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση ή και σε εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων<sup>4</sup> (πίν. 2). Δεδομένου, όμως, ότι ο καθολικός έλεγχος

**Πίνακας 2.** Παραδείγματα επιληψίας λόγω υποκείμενου μεταβολικού νοσήματος με διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές: Στις περισσότερες περιπτώσεις, η θεραπεία βασίζεται στη συμπληρωματική χορήγηση παραγόντων.

Νόσημα	Θεραπευτική παρέμβαση
Πυριδοξίνη-εξαρτώμενη επιληψία	Χορήγηση πυριδοξίνης
Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης	Χορήγηση βιοτίνης
Διαταραχές της σύνθεσης κρεατίνης	Χορήγηση κρεατίνης
GLUT1 ανεπάρκεια	Κετογονική διαίτα
Ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαινίου	Χορήγηση κυκλικής μονοφωσφορικής πυρανοπτερίνης (υπό δοκιμή)
Σύνδρομο Menkes	Χορήγηση χαλκού (υπό δοκιμή)

των παιδιών με επιληψία για μεταβολικά νοσήματα είναι ασύμφορος, το κρίσιμο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι ποια παιδιά με επιληψία θα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη μεταβολικού νοσήματος.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, η διάγνωση συγκεκριμένου νοσήματος του μεταβολισμού τέθηκε σε ποσοστό περίπου 20% των παιδιών με βρεφικούς σπασμούς και παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με την ύπαρξη ψυχοκινητικής καθυστέρησης, καθώς και με παθολογικά ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο του ΚΝΣ. Είναι, επίσης, αξιοσημείωτο ότι στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στον έλεγχο των κρίσεων μετά από εφαρμογή της ειδικής για τα συγκεκριμένα μεταβολικά νοσήματα θεραπείας (μεθυλμαλονική οξουρία, φαινυλκετονουρία, γλουταρική οξυαιμία τύπου

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση των μεταβολικών νοσημάτων που συνδέονται με επιληψία ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων. Σημειώνεται αλληλοεπικάλυψη όσον αφορά στην ηλικία.

Νεογνική-βρεφική ηλικία	Βρεφική-πρώιμη παιδική ηλικία	Όψιμη παιδική-εφηβική ηλικία
Πυριδοξίνη-εξαρτώμενη επιληψία	Διαταραχές της σύνθεσης κρεατίνης	Ανεπάρκεια του συνενζύμου Q10
Ανεπάρκεια της οξειδάσης της 5'-φωσφορικής πυριδοξίνης	Βρεφική κηροειδής λιποφουσκίνωση	Μυοκλονικές επιληψίες (νόσος Lafora, νόσος των Unverricht-Lundborg, MERRF)
GLUT1 ανεπάρκεια	Σιαλίδωση	Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια (MELAS)
Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης	Γαγγλιοσιδώσεις	Νεανική κηροειδής λιποφουσκίνωση
Νόσος Menkes	Μιτοχονδριοπάθειες (π.χ. σύνδρομο Alpers)	Νόσος Gaucher τύπου III
Μη κετωτική υπεργλυκαιμία	Ηπιότερες μορφές της πυριδοξίνη-εξαρτώμενης επιληψίας και ανεπάρκειας της οξειδάσης της 5'-φωσφορικής πυριδοξίνης	Νόσος Nieman-Pick τύπου C
Διαταραχές της βιοσύνθεσης σερίνης		Διαταραχές των υπεροξεισωματίων
Ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαινίου και της οξειδάσης του σουλφιδίου	Οργανικές οξουρίες	Γαγγλιοσιδώσεις όψιμης εμφάνισης (π.χ. Tay-Sachs)
Διαταραχές των υπεροξεισωματίων και της β-οξειδωσης	Διαταραχές των αμινοξέων	Διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών
	Διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών	

I, ανεπάρκεια βιοτίνης, 4-υδροξυβουτυρική οξουρία).<sup>5</sup> Σε διαφορετική μελέτη, η συχνότητα διάγνωσης νευρομεταβολικού νοσήματος μεταξύ ασθενών με βρεφικούς σπασμούς υπολογίστηκε στο 12% (μεθυλμαλονική οξουρία, μη κετωτική υπεργλυκαιμία, λευκοδυστροφία, ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, ανεπάρκεια καρνιτίνης, ανεπάρκεια του συμπαράγοντα μολυβδαινίου). Παράγοντες που σχετίζονταν σημαντικά με τη διάγνωση μεταβολικού νοσήματος ήταν το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η συγγένεια μεταξύ των γονέων και η υψαρρυθμία στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αντίθετα, το είδος των σπασμών και τα ευρήματα του νευροαπεικονιστικού ελέγχου δεν παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση.<sup>6</sup> Παρομοίως, η διάγνωση συγκεκριμένου μεταβολικού νοσήματος μεταξύ 187 παιδιών με επιληψία και ψυχοκινητική καθυστέρηση τέθηκε στο 5,35%. Τα μεταβολικά νοσήματα που διαγνώστηκαν ήταν: γλουταρική οξουρία τύπου I, μεθυλμαλονική οξουρία, προπιονική οξουρία και ανεπάρκεια του υποδοχέα καρνιτίνης. Ωστόσο, η διάγνωση υποκείμενου μεταβολικού νοσήματος δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με κάποια συγκεκριμένη μορφή ψυχοκινητικής καθυστέρησης (π.χ. επιβράδυνση στην ανάπτυξη του λόγου, καθυστέρηση στην κατάκτηση κινητικών δεξιοτήτων).<sup>7</sup> Όμως, πρέπει να επισημανθεί ότι οι παραπάνω μελέτες έχουν αναδρομικό σχεδιασμό, με αποτέλεσμα η ισχύς των συμπερασμάτων τους να είναι περιορισμένη.

Με βάση τα παραπάνω, στοιχεία που επιβάλλουν τη μεταβολική διερεύνηση σε παιδιά με επιληψία είναι η συνύπαρξη ψυχοκινητικής καθυστέρησης ή διαταραχών από άλλα συστήματα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η συγγένεια μεταξύ των γονέων, καθώς και η ύπαρξη υψαρρυθμίας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα παιδιών με βρεφικούς σπασμούς.<sup>8</sup> Ανάμεσα στα υποκείμενα νοσήματα κυρίαρχη θέση κατέχουν οι οργανικές οξουρίες και η ανεπάρκεια καρνιτίνης.

### 3. ΝΟΗΤΙΚΗ ΥΣΤΕΡΗΣΗ

Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της νοητικής υστέρησης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παραμένει άγνωστο, αν και έχουν ενοχοποιηθεί τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Παρά τη σημαντική πρόοδο στη διαγνωστική διερεύνηση των εν λόγω παιδιών, σε ποσοστό 50% περίπου των παιδιών με νοητική υστέρηση δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένη υποκείμενη αιτία.<sup>9</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης που διενεργήθηκε μεταξύ 1.000 περίπου ατόμων, ηλικίας <18 ετών με νοητική υστέρηση άγνωστης αιτίας, η ύπαρξη υποκείμενου μεταβολικού νοσήματος ευθυνόταν μόνο για

το 0,8% των περιπτώσεων. Τα νοσήματα που διαγνώστηκαν ήταν φαινυλκετονουρία, ανεπάρκεια αδενυλοσοκινάσης και σύνδρομο εγκεφαλικής ανεπάρκειας της κρεατίνης. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις συνυπήρχαν επιπρόσθετα συμπτώματα (επιληψία, κινητικές διαταραχές, ψυχιατρικά νοσήματα).<sup>10</sup> Τα αποτελέσματα της σχετικής μελέτης συμφωνούν με προγενέστερες μελέτες στις οποίες η συχνότητα της διάγνωσης μεταβολικού νοσήματος σε παιδιά με νοητική υστέρηση ανερχόταν στο 1% των περιπτώσεων και ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με άλλα γενετικά αίτια (π.χ. κυτταρογενετικές ανωμαλίες, ανωμαλίες των τελομερών, σύνδρομο εύθραυστου Χ).<sup>11</sup> Παρομοίως, η επίπτωση διαταραχών των αμινοξέων (π.χ. υπερβαλιναιμία, υπερτυροσιναιμία, υδροξυπρολιναιμία) μεταξύ παιδιών με νοητική υστέρηση ανερχόταν στο 0,9% σε μελέτη του 2004. Στο ήμισυ των περιπτώσεων αυτών διαπιστώθηκε συγγένεια μεταξύ των γονέων, ενώ η συχνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άρρενα άτομα.<sup>12</sup> Ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα διάγνωσης μεταβολικού νοσήματος (2,4%) καταγράφηκε στη μελέτη των Bhatt et al που διενεργήθηκε σε πληθυσμό 2.000 παιδιών με νοητική υστέρηση. Τα υποκείμενα μεταβολικά νοσήματα περιελάμβαναν βλεννοπολυσακχαρίδωση, λυσοσωμικό νόσημα και διαταραχές των αμινοξέων, ενώ και στη συγκεκριμένη μελέτη η συχνότητα άλλων γενετικών αιτιών (π.χ. χρωμοσωμικές διαταραχές) ήταν σημαντικά υψηλότερη.<sup>13</sup>

Παρ' όλο που τα νοσήματα του μεταβολισμού αποτελούν σπάνια αίτια νοητικής υστέρησης, η διάγνυσή τους μπορεί να επιτρέψει την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων και να συμβάλει στη σωστή γενετική καθοδήγηση των οικογενειών. Δεδομένης της σχετικά χαμηλής συχνότητας μεταβολικών νοσημάτων μεταξύ των ασθενών αυτών και προκειμένου να αποφευχθεί το οικονομικό κόστος ενός εκτενούς μεταβολικού ελέγχου, έχει δοκιμαστεί η χρήση μεταβολικών δεικτών ως μέθοδος διαλογής ασθενών αυξημένου κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, έχει χρησιμοποιηθεί ο λόγος κρεατίνης/κρεατινίνης ούρων ως ανιχνευτική δοκιμασία ανεπάρκειας του μεταφορέα κρεατίνης σε παιδιά με νοητική υστέρηση ή και αυτισμό. Ωστόσο, καταγράφηκε υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ενώ η αξιοπιστία της εξέτασης επηρεάζεται σημαντικά από τις διατροφικές συνήθειες.<sup>14</sup> Άλλοι συγγραφείς προτείνουν η διενέργεια μεταβολικού ελέγχου να αποφασίζεται, λαμβάνοντας υπ' όψη και τα ευρήματα επιπρόσθετων διαγνωστικών δοκιμασιών, όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή οφθαλμολογικός έλεγχος, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις κατευθύνουν αποτελεσματικά τον έλεγχο. Επίσης, από τους ίδιους συγγραφείς προτείνεται αρχικά η διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων πρώτης γραμμής (ορός: αμμωνία, γαλακτικό, αμινοξέα, κετόνες,

ακυλκαρντίνες, ομοκυστεΐνη, χαλκός, σερουλοπλασμίνη και ούρα: οργανικά οξέα, πουρίνες-πυριμιδίνες, κρεατίνη, ολιγοσακχαρίτες, γλυκοζαμινογλυκάνες), και με βάση τα αποτελέσματά τους να εκτιμάται η ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο.<sup>15</sup>

Όσον αφορά στην καθυστέρηση λόγου ως ειδική εκδήλωση της νοητικής υστέρησης, στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν τέσσερα περιστατικά παιδιών με καθυστέρηση λόγου και υποκείμενο μεταβολικό νόσημα.<sup>16-19</sup> Από αυτά, μόνο σε ένα παιδί με ανεπάρκεια μεθυλοτρανσφεράσης του γουανιδινοοξικού οξέος, η καθυστέρηση λόγου αποτελούσε το μοναδικό σύμπτωμα.<sup>16</sup> Στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπήρχαν και άλλα συνοδά σημεία και συμπτώματα και, πιο συγκεκριμένα, υπερκινητικότητα με αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, ηπατική δυσλειτουργία, έκπτωση γλωσσικών δεξιοτήτων και ακοής, ενώ οι αντίστοιχες διαγνώσεις ήταν σύνδρομο Sanfilippo, ομοκυστινουρία και βλεννοπολυσακχαρίδωση VII, αντίστοιχα.<sup>17-19</sup>

Υπό το πρίσμα των παραπάνω ευρημάτων μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι τα νοσήματα του μεταβολισμού αποτελούν εξαιρετικά σπάνιες αιτίες μεμονωμένης νοητικής υστέρησης. Τα συχνότερα μεταβολικά νοσήματα που σχετίζονται με νοητική υστέρηση είναι οι διαταραχές αμινοξέων. Η ύπαρξη μεταβολικού νοσήματος θα πρέπει να θεωρείται πιθανή σε περιπτώσεις συγγένειας μεταξύ των γονέων, καθώς και όταν συνυπάρχουν επιπρόσθετα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται η λήψη εκτενούς οικογενειακού ιστορικού και ο αποκλεισμός άλλων καταστάσεων (π.χ. γενετικά σύνδρομα, δομικές ανωμαλίες του ΚΝΣ).<sup>20</sup>

#### 4. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ

Με τον όρο «εγκεφαλική παράλυση» νοείται μια ομάδα μη εξελισσόμενων διαταραχών της στάσης και της κίνησης. Η εγκεφαλική παράλυση αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας στην παιδική ηλικία. Συχνά, οι κλινικές εκδηλώσεις ορισμένων γενετικών νοσημάτων (π.χ. νοσήματα του μεταβολισμού) μπορούν να μιμηθούν την εικόνα της εγκεφαλικής παράλυσης. Από την άλλη πλευρά, μη ειδικά συμπτώματα ή η βραδεία εξέλιξη της κλινικής εικόνας ενδέχεται να διαλανθάνουν της προσοχής, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η οριστική διάγνωση.<sup>21</sup>

Στη βιβλιογραφία υπάρχει, επίσης, περιγραφή 7 παιδιών με εγκεφαλική παράλυση προερχόμενων από πέντε διαφορετικές οικογένειες, στα οποία τέθηκε, τελικά, η διάγνωση της μεθυλογλουτακονικής οξουρίας. Σημειώνεται ότι τα παιδιά αυτά παρουσίαζαν εξωπυραμιδικά σημεία ή και ατροφία του οπτικού νεύρου, κλινικά ευρήματα χαρακτη-

ριστικά για το συγκεκριμένο μεταβολικό νόσημα.<sup>22</sup> Το ίδιο μεταβολικό νόσημα διαγνώστηκε και σε αγόρι ηλικίας 5 ετών, στο οποίο η αρχική διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης αναθεωρήθηκε λόγω εξέλιξης –βραδείας αλλά σταθερής– των κινητικών του συμπτωμάτων. Επί πλέον, η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) εγκεφάλου στο παιδί αυτό είχε ευρήματα που έθεταν ισχυρή υποψία για την ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος του μεταβολισμού (πολλαπλές περιοχές υψηλού σήματος στην υποφλοιώδη λευκή ουσία).<sup>23</sup> Ένας άλλος τύπος οργανικής οξουρίας (γλουταρική οξουρία) ήταν, τελικά, η υποκείμενη διάγνωση σε άρρεν προνήπιο με σπαστική τετραπληγία και σοβαρού βαθμού δυστονία που αρχικά είχε θεωρηθεί ότι παρουσίαζε εγκεφαλική παράλυση.<sup>24</sup>

Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω περιστατικά, οι οργανικές οξουρίες θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαγνωστική διερεύνηση παιδιών με άτυπη εικόνα εγκεφαλικής παράλυσης, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν εξωπυραμιδικά ή δυστονικά σημεία και ατροφία του οπτικού νεύρου. Παράλληλα, τα ευρήματα του νευροαπεικονιστικού ελέγχου μπορούν να κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη προς τη σωστή κατεύθυνση.<sup>25</sup>

#### 5. ΔΙΑΧΥΤΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Ένας σημαντικός αριθμός μεταβολικών νοσημάτων περιλαμβάνει τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος στην κλινική του εικόνα. Τα εν λόγω νοσήματα είναι τα εξής: φαινυλκετονουρία, σύνδρομο ανεπάρκειας της κρεατίνης, ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, ιστιδιναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των πουρινών και των πυριμιδινών, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, διαταραχές βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, βρεφική κηροειδής λιποφουσκίνωση, ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της σουκινικής ημιαλδεΐδης, σύνδρομο Sanfilippo. Στις περιπτώσεις των εν λόγω νοσημάτων οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος μπορεί να αποτελούν είτε ένα από τα συνοδά σημεία ή συμπτώματα είτε να είναι η μόνη κλινική εκδήλωση.<sup>26</sup> Η ηλικία εμφάνισης, τα επιπρόσθετα κλινικά ευρήματα, οι διαγνωστικές εξετάσεις, αλλά και οι διαθέσιμες θεραπείες ποικίλλουν ευρέως και παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 3.

Για αρκετά από τα νοσήματα του μεταβολισμού που σχετίζονται με αυτιστικού τύπου διαταραχές υπάρχουν διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές (π.χ. απομάκρυνση ή συμπληρωματική χορήγηση συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων), οι οποίες μπορεί να βελτιώσουν ορισμένες από τις παραμέτρους του φαινοτύπου.<sup>26-29</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το πόσο εκτενής πρέπει να είναι η μεταβολική διερεύνηση των παιδιών που έχουν

**Πίνακας 3.** Ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού που περιλαμβάνουν τον αυτισμό στις κλινικές τους εκδηλώσεις.

Νόσημα	Ηλικία εμφάνισης	Πρόσθετα κλινικά σημεία	Διαγνωστικές δοκιμασίες	Θεραπεία
Φαινυλκετονουρία	Νεογνική	Νοητική υστέρηση, σπασμοί	Φαινυλαλανίνη στο πλάσμα >20 mg/dL, test Guthrie	Απόσυρση φαινυλαλανίνης από τη διατροφή
Διαταραχές μεταβολισμού πουρινών και πυριμιδινών	1ο έτος	Ψυχοκινητική καθυστέρηση, επιληψία, ανοσοανεπάρκεια	Προσδιορισμός ουρικού οξέος σε πλάσμα και ούρα 24ώρου	Εξαρτάται από το ακριβές έλλειμμα
Σύνδρομο ανεπάρκειας κρεατίνης	3–24 μήνες	Καθυστέρηση ομιλίας, νοητική υστέρηση, επιληψία	Προσδιορισμός κρεατίνης σε πλάσμα και ούρα, έλλειψη peak κρεατίνης σε MRS	Χορήγηση κρεατίνης
Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης	3–12 μήνες	Αταξία, επιληψία, ανθεκτικό στη θεραπεία έκζεμα	Προσδιορισμός βιοτινιδάσης στο πλάσμα	Χορήγηση βιοτίνης
Βρεφική κηροειδής λιποφουσκίνωση	≥2ο έτος	Μυοκλονίες, χροειακές κινήσεις, απώλεια όρασης	Γενετικός έλεγχος, ιστοπαθολογική εξέταση	Υπό δοκιμή
Διαταραχές βιοσύνθεσης χοληστερόλης (Smith-Lemli-Opitz)	>1ο έτος	Ψυχοκινητική καθυστέρηση, διαταραχές λόγου, προβλήματα συμπεριφοράς, αυτοτραυματισμοί	Χαμηλή χοληστερόλη πλάσματος, αυξημένη 7-δεϋδροχοληστερόλη	Χορήγηση χοληστερόλης
Ιστιδιναιμία	Περιγεννητική περίοδος	Διαταραχές του λόγου, νοητική υστέρηση, ασυμπτωματικοί	Αυξημένη ιστιδίνη σε πλάσμα και ούρα	Δίαιτα πτωχή σε ιστιδίνη
Διαταραχές του κύκλου της ουρίας	Οποιαδήποτε	Επιληψία, προβλήματα συμπεριφοράς, έμετοι	Υπεραμμωναιμία	Δίαιτα πτωχή σε πρωτεΐνη, αργινίνη, νάτριο
Σύνδρομο Sanfilippo	1ο έτος	Νοητική υστέρηση, υπερκινητικότητα	Ανάλυση γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα	Μη ειδική
Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της σουκινικής ημιαλδεΐδης	>3ο μήνα	Καθυστέρηση ομιλίας, νοητική υστέρηση, επιληψία, ασυμπτωματικοί	Συγκέντρωση γ-υδροξυβουτυρικού σε πλάσμα/ούρα/ENY	Βιγκαμπατρίνη

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

διαγνωστεί με διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή. Στη διεθνή βιβλιογραφία εντοπίσαμε, συνολικά, 7 άρθρα που διαπραγματεύονταν το παραπάνω ερώτημα. Από αυτά, τα 3 ήταν ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας-γνώμες των συγγραφέων και τα υπόλοιπα 4 αναδρομικές αναλύσεις εργαστηριακών δεδομένων παιδιών με αυτισμό (χωρίς τη χρήση ομάδων ελέγχου).<sup>30–35,38</sup>

Ειδικότερα, σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη του 2011 η συχνότητα των μεταβολικών νοσημάτων μεταξύ παιδιών με αυτισμό δεν υπερέβαινε σημαντικά τη συχνότητά τους στον γενικό πληθυσμό. Με τον τρόπο αυτόν, η αναζήτησή τους ως εξέταση ρουτίνας δεν φαίνεται ότι συμβάλλει ουσιαστικά στη διαγνωστική προσέγγιση των συγκεκριμένων παιδιών. Οι συγγραφείς της ίδιας μελέτης υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος για μεταβολικά νοσήματα στα παιδιά με αυτισμό υπαγορεύεται από συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα (δύσμορφα χαρακτηριστικά, αταξία, επιληψία, μικροκεφαλία, σοβαρή νοητική υστέρηση, κυκλικό έμετο) ή από στοιχεία του ιστορικού (π.χ. συγγένεια γονέων).<sup>32</sup> Παρομοίως, μεταβολικό νόσημα δεν διαπιστώθηκε σε κανένα από τα 79 και τα 406 παιδιά με αυτισμό που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένο μεταβολικό έλεγχο στις μελέτες των Isaksen

και Campistol, αντίστοιχα.<sup>33,34</sup> Όλα τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία με τις οδηγίες του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, οι οποίες συστήνουν επιλεκτικό έλεγχο για μεταβολικά νοσήματα σε συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις παιδιών με αυτισμό. Θα έπρεπε, βέβαια, να αναφερθεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις μεταβολικών νοσημάτων όπου οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος αποτελούν τη μοναδική κλινική εκδήλωση. Τέτοια νοσήματα είναι η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της σουκινικής ημιαλδεΐδης και η βλεννοπολυσακχαρίδωση IIIA στα πρώιμα στάδιά της.<sup>36,37</sup> Ωστόσο, οι εν λόγω περιπτώσεις φαίνεται ότι αποτελούν την εξαίρεση παρά τον κανόνα.

Αντίστροφα, σύμφωνα με αναδρομική μελέτη, τα παιδιά που πάσχουν από κάποιο μεταβολικό νόσημα (κυρίως φαινυλκετονουρία, έλλειψη G6PD, προπιονική οξουρία, ανεπάρκεια της απαμινάσης της αδενοσίνης, μιτοχονδριακές διαταραχές) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χαρακτηριστικών του αυτιστικού φάσματος κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Για τον λόγο αυτόν πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά, ώστε η διάγνωση του αυτισμού και η έναρξη των κατάλληλων παρεμβάσεων να γίνονται

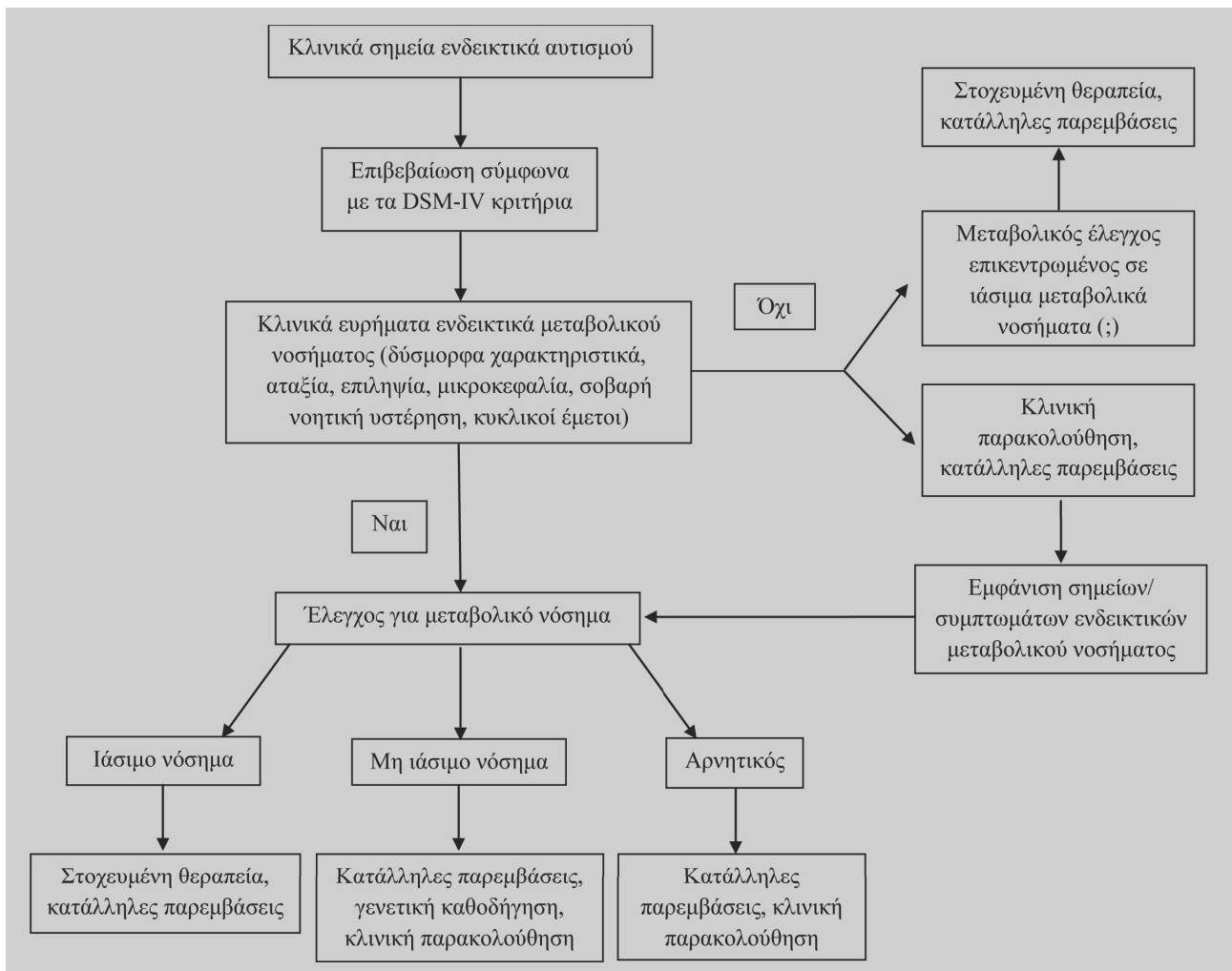
σε όσο το δυνατό μικρότερη ηλικία.<sup>38</sup> Παράλληλα, σε μια ελληνική μελέτη 187 παιδιών με επιβεβαιωμένα αυτιστικά χαρακτηριστικά, μεταβολικό νόσημα διαγνώστηκε σε 5 από αυτά (2,7%), ενώ βιοδείκτες ενδεικτικοί για κάποιο μεταβολικό νόσημα ανευρέθηκαν σε 12 από αυτά (7%). Τα εν λόγω παιδιά παρουσίασαν σημαντική κλινική βελτίωση μετά τις κατάλληλες διατροφικές παρεμβάσεις.<sup>35</sup>

Συνοψίζοντας, η τρέχουσα βιβλιογραφία συστήνει μια εξατομικευμένη προσέγγιση που βασίζεται στην ενδελεχή κλινική εξέταση του παιδιού και στη λήψη ενός εκτεταμένου ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Ισχυρές ενδείξεις για μεταβολικό έλεγχο ρουτίνας σε όλα τα παιδιά με αυτισμό δεν προκύπτουν από τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Επί πλέον, τα παιδιά με φαινότυπο αυτισμού θα πρέπει να βρίσκονται υπό συστηματική παρακολούθηση, καθώς συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά μεταβολικού νοσήματος μπορεί να εμφανιστούν με την πρόοδο της ηλικίας (εικ. 1).

**6. ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΠΡΟΣΟΧΗΣ-ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Η διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή με πολύπλοκο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Γονίδια σχετιζόμενα με τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα της ντοπαμίνης έχουν ενοχοποιηθεί, ενώ έχει αναδειχθεί και ο ρόλος περιβαλλοντικών παραγόντων (προγεννητικοί παράγοντες, περιγεννητικές συνθήκες, διατροφικές συνήθειες).<sup>39</sup> Σύμφωνα με τους Todd et al, η συγκεκριμένη διαταραχή αποτελεί συνέπεια της εξάντλησης των ενεργειακών αποθεμάτων στον φλοιό του εγκεφάλου.<sup>40</sup> Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις παιδιών και εφήβων με νοσήματα του μεταβολισμού, στα οποία η διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα αποτελεί μέρος του φαινοτύπου είτε ως κύρια είτε ως δευτερεύουσα κλινική εκδήλωση.

Ειδικότερα, η διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα



**Εικόνα 1.** Προτεινόμενος αλγόριθμος διερεύνησης παιδιών με αυτισμό για πιθανό μεταβολικό νόσημα.

απαντάται συχνά μεταξύ ασθενών με φαιυλκετονουρία. Συχνά συνυπάρχει με επιπρόσθετα νευροαναπτυξιακά προβλήματα (π.χ. δυσλεξία) και διαταραχές της συμπεριφοράς, ενώ η οριστική διάγνωση του υποκείμενου μεταβολικού νοσήματος είναι δυνατόν να τεθεί και μετά την πρώτη παιδική ηλικία.<sup>41-43</sup> Το σύνδρομο διάσπασης προσοχής-υπερκινητικότητας έχει, επίσης, περιγραφεί ως κλινική εκδήλωση σε ασθενείς με σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz, αδρενολευκοδυστροφία, Χ-ιχθύαση (ανεπάρκεια της σουλφατάσης των στεροειδών), καθώς και σε νόσο ως από οσμής ούρων σφενδάμου.<sup>44-48</sup> Τέλος, η διάσπαση προσοχής-υπερκινητικότητα συνυπάρχει συχνά σε παιδιά με αυτισμό, οπότε στις περιπτώσεις αυτές η αναζήτηση ενός πιθανού μεταβολικού νοσήματος είναι ακόμη πιο αναγκαία.<sup>49</sup>

## 7. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ

Αν και τα νοσήματα του μεταβολισμού και οι ψυχιατρικές παθήσεις αποτελούν δύο φαινομενικά μη σχετιζόμενες οντότητες, στην πραγματικότητα υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι ψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως η ψύχωση ή η σχιζοφρένεια μπορεί να αποτελούν τα πρώτα συμπτώματα ενός μεταβολικού νοσήματος. Παραδείγματα τέτοιων μεταβολικών νοσημάτων είναι οι λυσοσωμικές διαταραχές (μαννοσιδώσεις, γαγγλιοσιδώσεις, νόσος Fabry, νόσος Tay-Sachs, νόσος Niemann-Pick), οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας, τα μιτοχονδριακά νοσήματα, η ομοκυστινουρία, η οξεία διαλείπουσα πορφυρία, η νόσος Wilson. Στις περιπτώσεις αυτές απαντώνται σε υψηλή συχνότητα επιπρόσθετες διαταραχές, όπως έκπτωση της νοητικής λειτουργίας, επιληψία, μυοκαρδιοπάθεια ή μπορεί να ανευρίσκονται δερματικές εκδηλώσεις και αδρά χαρακτηριστικά του προσώπου. Επίσης, όταν υποκρύπτεται μεταβολικό νόσημα, ενδέχεται οι εκδηλώ-

σεις από την ψυχική σφαίρα να παρουσιάζονται μετά την επίδραση συγκεκριμένων εκλυτικών παραγόντων (π.χ. νηστεία, πυρετός, συνθήκες stress, λήψη συγκεκριμένων τροφών). Μια ειδική κατηγορία ψυχιατρικών διαταραχών είναι οι διαταραχές πρόσληψης τροφής, οι οποίες μπορούν, επίσης, να αποτελούν σύμπτωμα μεταβολικού νοσήματος. Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων είναι τα μιτοχονδριακά νοσήματα, οι οργανικές οξυουρίες (κυρίως η προπιονική και η μεθυλμαλονική) και οι διαταραχές του κύκλου της ουρίας.<sup>50-53</sup>

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση από την πλευρά των παιδοψυχιάτρων για την έγκαιρη διάγνωση ενός μεταβολικού νοσήματος που θα άλλαζε ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση των εν λόγω ασθενών. Σημεία που υποδηλώνουν αυξημένη πιθανότητα για υποκείμενο μεταβολικό νόσημα είναι η παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων, η άτυπη ηλικία εμφάνισης, καθώς και το θετικό οικογενειακό ιστορικό.<sup>52,53</sup>

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού περιλαμβάνουν συχνά στον κλινικό τους φαινότυπο ποικίλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Η συνύπαρξη επιπρόσθετων συνοδών σημείων και συμπτωμάτων από άλλα συστήματα ενισχύει περισσότερο την υποψία για κάποιο υποκείμενο μεταβολικό νόσημα. Τα συχνότερα μεταβολικά νοσήματα που συνδέονται με νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι οι οργανικές οξυουρίες, οι διαταραχές των αμινοξέων και η ανεπάρκεια καρνιτίνης. Η διαγνωστική διερεύνηση θα πρέπει να βασίζεται στον συνδυασμό των κλινικών εκδηλώσεων, ενώ έμφαση θα πρέπει να δίνεται στη διάγνωση εκείνων των νοσημάτων με διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

## ABSTRACT

### When is a metabolic screening of children with neurological and psychiatric symptoms necessary?

M. GOGOU,<sup>1</sup> C. GOGOU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Pediatrics, "AHEPA" University General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, <sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, "AHEPA" University General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(3):326-334*

Inborn errors of metabolism may be associated with various, multisystemic clinical manifestations. This is a literature review of data on the need for metabolic screening of children with neuropsychiatric signs and symptoms. The inborn errors of metabolism most frequently associated with epilepsy are organic acidurias and carnitine deficiency, and children with these deficiencies usually also exhibit psychomotor retardation and have a positive family history for seizures. The age at presentation and the type of seizures provide useful clues for the diagnostic approach. An

organic aciduria may also be the underlying disorder in cases of cerebral palsy, especially when extrapyramidal or dystonic symptoms are present. Conversely, inborn errors of metabolism are only a rare cause of isolated mental retardation among children. Concerning children with autism spectrum disorder, the approach should be individualized and based primarily on the clinical findings and the family history. Finally, attention deficit hyperactivity disorder and some psychiatric diseases can in rare cases be associated with specific inborn errors of metabolism. For this reason, it is important to increase familiarity and awareness amongst psychiatric and neurological professionals of these less frequent entities, and to promote referral for the appropriate metabolic screening.

**Key words:** Children, Inborn errors of metabolism, Metabolic disorders, Metabolic screening, Neurological manifestations, Neurological signs

## Βιβλιογραφία

1. ÇAKIR B, TEKSAM M, KOSEHAN D, AKIN K, KOKTENER A. Inborn errors of metabolism presenting in childhood. *J Neuroimaging* 2011, 21:e117–e133
2. KWON JM. Testing for inborn errors of metabolism. *Continuum (Minneapolis)* 2018, 24:37–56
3. DULAC O, PLECKO B, GATAULLINA S, WOLF NI. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol* 2014, 13:727–739
4. RAHMAN S, FOOTITT EJ, VARADKAR S, CLAYTON PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013, 55:23–36
5. LIU XM, LI R, CHEN SZ, SANG Y, CHEN J, FAN CH. Screening of inherited metabolic disorders in infants with infantile spasms. *Cell Biochem Biophys* 2015, 72:61–65
6. ALRIFAI MT, AL SHAYA MA, ABULABAN A, ALFADHEL M. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol* 2014, 51:390–397
7. KARIMZADEH P, TAGHDIRI MM, ABASI E, HASSANVAND AMOUZADEH M, NAGHAVI Z, GHAZAVI A ET AL. Metabolic screening in children with neurodevelopmental delay, seizure and/or regression. *Iran J Child Neurol* 2017, 11:42–47
8. STÖCKLER-IPSIROGLU S, PLECKO B. Metabolic epilepsies: Approaches to a diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci* 2009, 36(Suppl 2):S67–S72
9. KAHLER SG, FAHEY MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003, 117C:31–41
10. SEMPERE A, ARIAS A, FARRÉ G, GARCÍA-VILLORIA J, RODRÍGUEZ-POMBO P, DESVIAT LR ET AL. Study of inborn errors of metabolism in urine from patients with unexplained mental retardation. *J Inher Metab Dis* 2010, 33:1–7
11. VAN KARNEBEEK CD, JANSWEIJER MC, LEENDERS AG, OFFRINGA M, HENNEKAM RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005, 13:6–25
12. SWARNA M, JYOTHY A, USHA RANI P, REDDY PP. Amino acid disorders in mental retardation: A two-decade study from Andhra Pradesh. *Biochem Genet* 2004, 42:85–98
13. BHATT C, MISRA Z, GOYEL N. Detection of inherited metabolic diseases in children with mental handicap. *Indian J Clin Biochem* 2008, 23:10–16
14. ARIAS A, CORBELLA M, FONS C, SEMPERE A, GARCÍA-VILLORIA J, ORMAZABAL A ET AL. Creatine transporter deficiency: Prevalence among patients with mental retardation and pitfalls in metabolite screening. *Clin Biochem* 2007, 40:1328–1331
15. HOPE S, JOHANNESSEN CH, AANONSEN NO, STRØMME P. The investigation of inborn errors of metabolism as an underlying cause of idiopathic intellectual disability in adults in Norway. *Eur J Neurol* 2016, 23(Suppl 1):36–44
16. VODOPIUTZ J, ITEM CB, HÄUSLER M, KORALL H, BODAMER OA. Severe speech delay as the presenting symptom of guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *J Child Neurol* 2007, 22:773–774
17. MACK CL, EMERICK KM, KOVARIK P, CHARROW J. Early speech delay and hepatitis as presenting signs of homocystinuria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001, 33:221–223
18. SAINI AG, SINGHI P, SAHU JK, GANESAN SL, VYAS S, RAO S ET AL. Hyperactivity, unexplained speech delay, and coarse facies – is it Sanfilippo syndrome? *J Child Neurol* 2014, 29:NP9–NP12
19. WALLACE SP, PRUTTING CA, GERBER SE. Degeneration of speech, language, and hearing in a patient with mucopolysaccharidosis VII. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990, 19:97–107
20. TOPCU M, YALNIZOĞLU D. Developmental abnormalities and mental retardation: Diagnostic strategy. *Handb Clin Neurol* 2013, 111:211–217
21. HOON AH Jr, REINHARDT EM, KELLEY RI, BREITER SN, MORTON DH, NAIDU SB ET AL. Brain magnetic resonance imaging in suspected extrapyramidal cerebral palsy: Observations in distinguishing genetic-metabolic from acquired causes. *J Pediatr* 1997, 131:240–245
22. STRAUSSBERG R, BRAND N, GADOTH N. 3-methyl glutaric aciduria in Iraqi Jewish children may be misdiagnosed as cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1998, 29:54–56
23. PANTALEONI C, D'ARRIGO S, D'INCERTI L, RIMOLDI M, RIVA D. A case of 3-methylglutaric aciduria misdiagnosed as cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2000, 23:442–444
24. MOHAMED S, HAMAD MH, HASSAN HH, SALIH MA. Glutaric aciduria type 1 as a cause of dystonic cerebral palsy. *Saudi Med J* 2015, 36:1354–1357
25. LEE RW, PORETTI A, COHEN JS, LEVEY E, GWYNN H, JOHNSTON MV ET AL. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med* 2014, 16:821–844
26. MANZI B, LOIZZO AL, GIANA G, CURATOLO P. Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol* 2008, 23:307–314



27. SCHULZE A, HOFFMANN GF, BACHERT P, KIRSCH S, SALOMONS GS, VERHOEVEN NM ET AL. Presymptomatic treatment of neonatal guanidinoacetate methyltransferase deficiency. *Neurology* 2006, 67:719–721
28. ARIAS-DIMAS A, VILASECA MA, ARTUCH R, RIBES A, CAMPISTOL J. Diagnosis and treatment of brain creatine deficiency syndromes. *Rev Neurol* 2006, 43:302–308
29. GÖRKER I, TÜZÜN U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci* 2005, 30:133–135
30. ASATO MR, GOLDSTEIN AC, SCHIFF M. Autism and inborn errors of metabolism: How much is enough? *Dev Med Child Neurol* 2015, 57:788–789
31. HAHN A, NEUBAUER BA. Autism and metabolic disorders – a rational approach. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2005, 33:259–271
32. SCHIFF M, BENOIST JF, AÏSSAOUI S, BOESPFLUG-TANGUY O, MOURREN MC, DE BAULNY HO ET AL. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS One* 2011, 6:e21932
33. ISAKSEN J, BRYN V, DISETH TH, HEIBERG A, SCHJØLBERG S, SKJELDAL OH. Children with autism spectrum disorders – the importance of medical investigations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013, 17:68–76
34. CAMPISTOL J, DÍEZ-JUAN M, CALLEJÓN L, FERNANDEZ-DE MIGUEL A, CASADO M, GARCIA CAZORLA A ET AL. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 2016, 58:842–847
35. SPILIOTI M, EVANGELIOU AE, TRAMMA D, THEODORIDOU Z, METAXAS S, MICHAILIDI E ET AL. Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci* 2013, 7:858
36. RUMSEY RK, RUDSER K, DELANEY K, POTEGAL M, WHITLEY CB, SHAPIRO E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr* 2014, 164:1147–1151.e.1
37. GOGOU M, SPILIOTI M, TRAMMA D, PAPAPOPOULOU-ALATAKI E, EVANGELIOU A. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency presenting as autism spectrum disorder. *Indian J Pediatr* 2016, 83:1036–1037
38. GHAZIIDDIN M, AL-OWAIN M. Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: An update. *Pediatr Neurol* 2013, 49:232–236
39. SHARMA A, COUTURE J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother* 2014, 48:209–225
40. TODD RD, BOTTERON KN. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? *Biol Psychiatry* 2001, 50:151–158
41. WYRWICH KW, AUGUSTE P, YU R, ZHANG C, DEWEES B, WINSLOW B ET AL. Evaluation of neuropsychiatric function in phenylketonuria: Psychometric properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale inattention subscale in phenylketonuria. *Value Health* 2015, 18:404–412
42. YILDIZ Y, DURSUN A, TOKATLI A, COŞKUN T, SIVRI HS. Late-diagnosed phenylketonuria in an eight-year-old boy with dyslexia and attention-deficit hyperactivity disorder. *Turk J Pediatr* 2016, 58:94–96
43. LIU X, GUO H, DAHAL M, SHI B. Unusual presentation of two Chinese phenylketonuria sisters who were misdiagnosed for years. *BMJ Case Rep* 2013, 2013: pii: bcr2013010270
44. BENBADIS SR, EWEN JB, SCHREIBER JM, TRESCHER WH. Variations in EEG discharges predict ADHD severity within individual Smith-Lemli-Opitz patients. *Neurology* 2015, 84:436
45. COUCE ML, RAMOS F, BUENO MA, DÍAZ J, MEAVILLA S, BÓVEDA MD ET AL. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2015, 19:652–659
46. TORNERO PATRICIO S, DE LA VEGA JA, NEHME ALVAREZ D, GENTIL GONZÁLEZ FJ, LLUCH FERNÁNDEZ MD, GONZÁLEZ HACHERO J. Primary adrenal insufficiency as the form of onset of adrenoleukodystrophy in a 4-year-old boy. *Endocrinol Nutr* 2009, 56:40–42
47. KENT L, EMERTON J, BHADRAVATHI V, WEISBLATT E, PASCO G, WIL-LATT LR ET AL. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet* 2008, 45:519–524
48. BROOKES KJ, HAWI Z, KIRLEY A, BARRY E, GILL M, KENT L. Association of the steroid sulfatase (*STS*) gene with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008, 147B:1531–1535
49. WIJBURG FA, WĘGRZYN G, BURTON BK, TYLKI-SZYMAŃSKA A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2013, 102:462–470
50. SIMONS A, EYSKENS F, GLAZEMAKERS I, VAN WEST D. Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017, 26:143–154
51. BONNOT O, HERRERA PM, TORDJMAN S, WALTERFANG M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci* 2015, 9:177
52. MALLOTT D. The intersection of psychiatric diagnosis and inherited metabolic disease. *Mol Genet Metab* 2009, 97:239–240
53. NIA S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol* 2014, 261(Suppl 2):S559–S568

*Corresponding author:*

C. Gogou, Second Department of Pediatrics, School of Medicine, "AHEPA" University General Hospital, 546 36 Thessaloniki, Greece  
 e-mail: christi.gogou@gmail.com