

Herbert G. Birch,*

Jack Tizard**

DIJETNO LIJEČENJE PHENYLKETONURIJE — NIJE DOKAZANO?

(Prevedeno i štampano dozvolom prof. Jacka Tizarda iz *Developmental Medicine and Child Neurology*, Vol. 9. No. 1. February 1967., pp 9—12.)

Uvođenje tehnika za masovno ispitivanje phenylketonurije (PKV) i njen tretman djetom koja sadrži niski nivo phenylalanina izazvao je dva važna problema za kliničke pedijatre: Da li je dijeta efektivna u prevenciji teške retardacije kod ugroženih slučajeva? Da li je dob početka tretmana značajan faktor koji utječe na rezultat?

U nedavnoj su raspravi Berman, Waisman i Graham (1966) — upotrijebivši podatke 22 djece koja su tretirana u kliničkoj ambulanti Odjela za kliničku pedijatriju Medicinskog centra Univerziteta države Wisconsin u toku sedmogodišnjeg perioda koji se završio potkraj aprila 1964. — pokušali odgovoriti na ta pitanja. Djeca su u prosjeku tretirana 27 mjeseci. Autori izvještavaju da su na oba testiranja inteligencije, prvom i zadnjem, djeca, uključujući one tretirane od ranog djetinjstva, postizala značajno niže rezultate od svoje neugrožene braće. Međutim, djeca tretirana prije navršene druge godine bila su inteligentnija od djece kod koje je tretman kasnije počeo. U toku studije tretirana su se djeca razvijala brže nego prije početka tretmana, ali je brzina njihova razvoja bila značajno sporija nego ona njihove neugrožene braće. Dob je u početku tretmana bila značajno povezana s početnim IQ, ali ne i brzinom razvoja u toku tretmana. Mala grupa od šestoro netretirane djece tendirala je da pokaže opadanje inteligencije.

* Research Professor, Albert Einstein College of Medicine, Eastchester Road and Morris Park Avenue Bronx, New York 10461, U. S. A.

** Professor of Child Development, University of London Institute of Education, 57 Gordon Square, London, W. C. 1.

Autori bez dvojbe smatraju: a) da je dijeta s niskim nivoom phenylalanina efektivna u očuvanju inteligencije djece s PKU, i b) rezultat je bolji ako se s tretmanom započne ranije. Smatramo da nijedan od tih zaključaka nije zagarantiran tim podacima i zahvalni smo autorima za izvještaj o njihovim nalazima s dovoljno detalja i jasnoće, što je omogućilo ponovnu analizu u odnosu na alternativne hipoteze. Pogledajmo najprije podatke na kojima autori temelje svoje zaključke.

1. Bez sumnje, za grupu kao cjelinu ne postoji evidencija da dijeta s niskim nivoom phenylalanina povećava IQ. Izvješten je samo neznatan porast od 7,5 bodova u srednjoj vrijednosti IQ od 64,3 do 71,8. Za djecu od kojih je većina zaostala, koja žive u natprosječnim porodicama i koja imaju braću koja su inteligentnija od prosjeka nisu takvi prosječni porasti u IQ u toku dvogodišnjeg perioda u ranom djetinjstvu ništa izuzetno. Važno je napomenuti da su dvoje od troje netretirane djece koja su ostala kod kuće isto dobila na IQ — jedno 17, a drugo 6 IQ bodova. S druge strane, dvoje institucionalizirane djece, koja su u svakom slučaju bila teško retardirana kad su prvi puta tretirana, pokazala su smanjenje IQ; ali, kao što autori naglašavaju, »vjerojatno se tu ispoljava efekt institucionalizacije«, i nalazi ne mogu biti interpretirani jer se djecu koja su teže hendikepirana obično ranije institucionalizira.

2. Čini se da dužina tretmana nije povezana s veličinom povećanja IQ. Postoji malo evidencije da će djeca savladati razmak u IQ između sebe i svoje neugrožene braće (prosječan IQ = 111), jer nekoliko slučajeva dovoljno stara za proučavanje poslije navršene 4. godine nije pokazalo daljnja IQ povećanja. Varijabilnost koju pokazuju krivulje individualnih rezultata testova u ranim godinama nije niti izuzetna ni povezana s dobi u kojoj je tretman prvi puta počeo.

3. Zbog toga se čini da opći zaključci počivaju u cijelosti na interpretaciji postavljenoj na nalazu da su oba, i početni i zadnji IQ djece koja su rano tretirana, viši nego IQ djece za koju je tretman počeo kasno. To je najizrazitiji nalaz u studiji i konzistentan je kroz dobne grupe kao što to pokazuje tabela 1. Na osnovu tih podataka autori su zaključili da — iako reakcija na tretman očigledno ne ovisi o dobi, bar ne u dobnom rasponu koji se proučavao — djeca koja su rano tretirana imala su viši IQ nego djeca tretirana kasnije »jer su ona, općenito, pretrpjela manje oštećenje do vremena početka tretmana«. To je interpretacija u koju mi sumnjamo — i to

iz slijedećeg razloga. Uzorak koji je formiran iz tri izvora obuhvaćao je različite rangove djece po dobi i IQ, i kada su izvršene odvojene analize za svaku grupu razlike nestaju.

Tretirane grupe su:

- a) Četvoro djece provjereno u toku rutinskog medicinskog ispitivanja
- b) Osmoro djece testirano za bolest, jer je bratić ili neko od braće bio ugrožen phenylketonurijom.

c) Desetoro testiranih izrazito za phenylketonuriju radi mentalne retardacije.

Dob u tjednima u kojima je tretman počeo i IQ djece u tim grupama u vrijeme prvog testiranja dani su na tabeli II.

Kada se podaci ovako prikažu, tri stvari postaju evidentne. Prvo, djeca u grupi a) i b), iako se razlikuju u dobi kada je tretman počeo, ipak su izrazito slična u rangu i distribuciji IQ. Drugo, djeca iz grupe c) koja su bila testirana za PKU jer su već bila zapažena kao mentalno retardirana, bila su izrazito zaostaliya od djece u druge dvije grupe. U grupi c) postojalo je samo jedno dijete (IQ 63) čiji je IQ viši nego onaj najzaostaliyeg djeteta (IQ 62) u grupama a) ili b). Treće, unutar svake grupe ne postoji povezanost između dobi prvog tretmana i IQ. Za djecu iz grupe c), testiranu jer su već bila mentalno retardirana, tretman je u cjelini počeo kasnije. Ali za posljednje dvoje djece u grupi b), u kojoj tretman nije počeo prije 51. i 95. tjedna, bio je IQ među najvišima (83 i 98) u uzorku.

Prema tome, alternativno bi objašnjenje nalaza Bermana i suradnika bilo da je dijetno liječenje PKU neuspješno. Ni vrijeme njegova početka ni njegovo trajanje ne utječu na IQ djece s phenylketonurijom. Zaključci izvedeni iz podataka sumirani na Tabeli I — da se kod djece dijagnosticirane rano u životu oštećenje centralnog nervnog sistema može preventirati pomoću brzog uvođenja dijete s niskim nivoom phenylalanina — dobija malu ili nikakvu podršku iz reanalize tih podataka. Viši ili niži IQ, međutim, može se objasniti selektivnim faktorima koji su inherentni za te metode ocjenjivanja. Očigledno je da će kod djece koja su bila izabrana za biokemijsko proučavanje, zbog mentalne retardacije koja je kod njih već primijećena, IQ prilikom ispitivanja biti niski. Osim toga, takva su djeca obično stariya od djece selekcionirane pomoću biokemijskih nalaza ili rodbinskih veza, jer se više ili manje čak ni teška mentalna retardacija ne očituje sve do kasno u djetinjstvu. Vidljiva povezanost između referalnog izvora, dobi i drugih već identificiranih kliničkih karakteristika djece čini svaku

pozitivnu interpretaciju nalaza spekulativnom. I ostatak je podataka barem isto tako konzistentan s pogledom da nikakvi efekti nisu bili demonstrirani, kao što su autori bili skloni interpretirati. Presuda treba da bude nešto treće, onakva kakvu koristi Škotska porota — Nije dokazano.

Mogle bi se staviti dvije daljnje primjedbe. Prvo, može biti da u općoj populaciji postoji veći broj djece s biokemijskom abnormalnošću karakterističnom za phenylketonuriju, ali bez većih fizičkih simptoma nego što se moglo očekivati na osnovu prijašnjih istraživanja (Knox 1960., Boyd 1961.). Broj testiranih u tim izvještajima bio je premalen za epidemiološku studiju stanja s niskom frekvencijom, a metode koje su se upotrijebile bile su relativno neosjetljive. Adekvatnom studijom populacije, upotrebljavajući senzitivniju detekciju i tehnike ponderiranja, moglo bi se omogućiti uočavanje većeg broja djece od očekivanog, osobito između onih u rangu tupo-normalnih i rangu edukativno subnormalnih (IQ 50—85). Nedavni izvještaj Scotta (1966) ukazuje na to da se pomoću Gutrie testiranja mogu više nego udvostručiti brojevi phenylketonuričara koje možemo otkriti u nekoj institucionaliziranoj populaciji, prije ispitivanoj pomoću analize urina.

Drugo, još je uvijek potrebno — u svrhu adekvatno planirane kontrolirane kliničke probe — procjenjivati efektivnost postupka kod phenylketonurične djece pomoću dijete koja sadrži niski nivo phenylalanina. Hill (1951) je ukazao na kriterije i etičke potrebe za takve probe i one su naročito prikladne za dijete koja sadrži niski nivo phenylalanina jer ona može biti ne samo neefektna nego i škodljiva kao tretman (Cravioto i suradnici 1966., Tizard 1962.).

TABELA I

Pregled nalaza u izvještaju Bermana i suradnika (1966)

Grupa djece	Prosječni IQ	
	Prvo testiranje	Posljednje testiranje
Neugrožena braća (Br. = 44)	111	113
Tretirana prije četvrtog mjeseca (Br. = 8)	84	88
Tretirana 6—11 mjeseca (Br. = 5)	64	70
Tretirana 12—24 mjeseca (Br. = 4)	57	70
Tretirana 27—43 mjeseca (Br. = 5)	39	48

TABELA II

Dob u tjednima u kojoj je tretman počeo i IQ na prvom testu tretirane djece triju grupa ispitivane radi različitih razloga

a Rutinsko ispitivanje		b Ugroženi srodnik		c Mentalno retardirano dijete	
Dob	Prvi IQ	Dob	Prvi IQ	Dob	IQ
3	82	3	84	39	36
4	87	5	80	43	63
8	90	6	72	74	48
15	84	10	91	78	35
		25	62	104	46
		30	78	118	45
		51	83	145	27
		95	98	163	24
				186	48

LITERATURA

- Borman, P. W. Waisman, H. A., Graham, F. K. (1966): »Intelligence in Treated Phenylketonuric Children: a Development Study«. *Child Development*, 37, 731.
- Boyd, M. M. (1961): »Phenylketonuria: City of Birmingham Screening Survey«. *Brit. med. J.*, i, 771.
- Cravioto, J., De Licardie, E. R., Birch, H. G. (1966): »Nutrition, Growth and Neurointegrative Development. An Experimental and Ecologic Study. *Pediatrics*, 38, 319.
- Hill, A. B. (1951): »The Clinical Trial«. *Brit. med. Bull.*, 7, 278.
- Reprinted in Hill, A. B. (1962): »Statistical Method in Clinical and Preventive Medicine«. Edinburgh & London: E. & S. Livingstone.
- Knox, W. E. (1960): »Phenylketonuria«. In Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B., Fredrickson, D. S. (Eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill.
- Scott, J. (1966): »Detection of Phenylketonurija (PKV) by the Guthrie Technique in Institutions for the Mentally Retarded«. *J. ment. Defic. Res.*, 10, 269.

Tizard, J. (1962): »Treatment of the Mentally Subnormal«. In Richter, D., Tanner, J. M., Taylor, L., Zangwill, O. L. (Eds.) Aspects of Psychiatric Research. London: Oxford University Press.

Herbert G. Birch — New York

Jack Tizard — London

THE DIETARY TREATMENT OF PHENYLKETONURIA: NOT PROVEN?

(Translated and published by the permission of prof. Jack Tizard from »Developmental Medicine and Child Neurology«, Vol. 9. No. 1. February 1967., pps. 9-12)

SUMMARY

Is the diet by a low phenylalanine affective in preventing severe retardation and the age of starting treatment a significant factor in affecting outcome in children with PKV?

A recent paper by Berman, Waisman and Graham (1966.) attempts to answer these questions.

Birch and Tizard think that authors's conclusions by their findings are not warranted. There is still need for an adequately designed controlled clinical trial to assess the effectiveness of the management of phenylketonuric children by a low phenylalanine diet.