

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP PHENYLKETON NIỆU PHÁT HIỆN MUỘN VỚI CHẨN ĐOÁN RỐI LOẠN PHỔ TỰ KỶ Ở GIAI ĐOẠN TRẺ NHỎ

Đào Thị Trang^{1,2,✉}, Trần Đức Phấn³, Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}
Tô Thị Thùy Ninh¹, Lê Thị Thu Huyền¹, Nguyễn Hữu Đức Anh^{1,2}
Đoàn Thị Kim Phượng^{1,2}, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Đại học Phenikaa

Phenylketon niệu (PKU) là bệnh di truyền lặn có tần suất mang gen ở Việt Nam khoảng 1/60. Nếu không phát hiện và điều trị sớm, bệnh dẫn đến rối loạn phát triển thần kinh như động kinh, chậm phát triển tâm thần (CPTTT) và có thể biểu hiện rối loạn phổ tự kỷ (ASD) ở một số người bệnh. Chúng tôi trình bày hai trường hợp: Trẻ nam 8 tuổi được chẩn đoán mắc ASD từ 3 tuổi, điều trị can thiệp không cải thiện và trẻ nữ 10 tuổi được theo dõi ASD và CPTTT từ 30 tháng tuổi. Cả hai trẻ được đưa đến khám tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong quá trình tư vấn di truyền trước sinh cho người mẹ của người bệnh, đang mang thai. Khám lâm sàng, định lượng acid amin và giải trình tự hệ gen phát hiện biến thể gây bệnh trên gen PAH, chẩn đoán xác định người bệnh mắc PKU thể cổ điển. Báo cáo ca bệnh này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xem xét rối loạn chuyển hóa phenylalanine trong chẩn đoán phân biệt ở trẻ mắc ASD trên lâm sàng.

Từ khóa: Phenylketon niệu, rối loạn phổ tự kỷ, tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh, sàng lọc sơ sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phenylketon niệu (Pheylketonuria - PKU; MIM #261600) là một rối loạn chuyển hóa gây ra bởi các biến thể gây bệnh trên gen mã hóa enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), dẫn tới thiếu hụt enzyme PAH, từ đó, làm tăng nồng độ phenylalanin trong máu. Đây là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với tần suất người lành mang gen ở Việt Nam là khoảng 1/50 (2,4%).¹ Trên thế giới, tỷ lệ trẻ sơ sinh hiện mắc là 1/10.000 - 20.000. Hiện tại, đã có hơn 1500 biến thể gây bệnh trên gen PAH liên quan tới PKU đã được báo cáo trong cơ sở dữ liệu bioPKU (<http://www.bioyku.org>).² Dù đã có nhiều nghiên cứu về mối tương quan kiểu

gen - kiểu hình của bệnh, nhưng đây vẫn là một thách thức bởi sự đa dạng các biến thể PAH và kiểu hình trong PKU. Ba nhóm kiểu hình PKU đã được mô tả, bao gồm: tăng nhẹ phenylalanin máu (Phenylalanin máu: 120 - 600 $\mu\text{mol/l}$), PKU trung bình (Phenylalanin máu: 600 - 1200 $\mu\text{mol/l}$) và PKU cổ điển (Phenylalanin máu > 1200 $\mu\text{mol/l}$), trong đó thể trung bình và thể cổ điển cần được điều trị.³

Phenylalanine trong máu cao có thể đi qua hàng rào máu não gây độc hệ thần kinh, gây các bất thường về tâm thần, thần kinh, đôi khi dẫn đến sự biểu hiện giống nhau giữa PKU và các rối loạn phát triển tâm thần, trong đó có rối loạn phổ tự kỷ (Autism spectrum disorder - ASD).⁴ Biểu hiện ASD ở người bệnh PKU đã được ghi nhận trong các báo cáo ca bệnh trên thế giới. Việc tăng cao nồng độ acid amin phenylalanine trong máu có thể là một yếu tố khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm các triệu

Tác giả liên hệ: Đào Thị Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trangdao@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/09/2024

Ngày được chấp nhận: 29/10/2024

chứng tự kỷ.⁵ Trong khi rối loạn phổ tự kỷ là nhóm rối loạn đến nay chưa có điều trị đặc hiệu và thường là nhóm bệnh đa nhân tố thì PKU là một bệnh di truyền đơn gen, có thể điều trị được nếu phát hiện kịp thời.⁶ Sàng lọc sơ sinh (SLSS) bệnh PKU được đưa vào chương trình sàng lọc quốc gia tại Mỹ từ năm 1963 giúp phát hiện, điều trị sớm (trong vòng 4 tuần đầu sau sinh), hạn chế những khiếm khuyết lớn về tâm-thần kinh của PKU bằng chế độ dinh dưỡng hạn chế phenylalanine suốt đời.⁷ Tại Việt Nam, chương trình SLSS bắt đầu từ năm 1998, đến nay chương trình triển khai 3 bệnh cơ bản (Suy giáp bẩm sinh, tăng sản thượng thận bẩm sinh và thiếu men G6PD) trên 63 tỉnh thành. Những năm gần đây, SLSS mở rộng cho các bệnh rối loạn chuyển hóa trong đó có PKU được triển khai ở nhiều bệnh viện, địa phương, tuy nhiên chưa nằm trong dịch vụ được bảo hiểm y tế chi trả. Hai trường hợp chúng tôi báo cáo là những trường hợp đầu tiên tại Việt Nam với chẩn đoán ban đầu là ASD, tuy nhiên, qua quá trình thăm khám lâm sàng, khai thác tiền sử và các xét nghiệm đã giúp chẩn đoán xác định PKU thể trung bình và thể cổ điển ở hai trẻ.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Ca lâm sàng 1:

Trẻ nam (III.1, Hình 1), 8 tuổi, được đưa tới khám tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong quá trình tư vấn di truyền trước sinh cho người mẹ hiện tại mang thai lần hai, thai 12 tuần. Tiền sử bản thân: trẻ là con đầu của gia đình, quá trình mang thai chưa phát hiện bất thường, trẻ sinh thường, đủ tháng, không ngạt, cân nặng lúc sinh 3000g, trẻ không được SLSS. Trẻ biểu hiện chậm các mốc vận động, 24 tháng trẻ biết đi, chậm phát triển ngôn ngữ, tương tác kém so với trẻ đồng trang lứa. Khám chuyên khoa Tâm thần lúc 37 tháng: test Denver II về các mốc phát triển: vận

động thô bình thường, vận động tinh tương đương trẻ 13 tháng, ngôn ngữ tương đương trẻ 9 - 10 tháng, tương tác cá nhân - xã hội tương đương trẻ 12 tháng, test CARS (The Childhood Autism Rating Scale-CARS): 42 - 44 điểm (tương đương mức độ tự kỷ nặng). Trẻ được chẩn đoán ASD và gia đình cho trẻ can thiệp ASD liên tục trong nhiều năm, tuy nhiên cải thiện lâm sàng không đáng kể. Tại thời điểm tới khám: Trẻ tỉnh, nặng 24kg, cao 125cm, vòng đầu 48cm, khuôn mặt dài, không có bộ mặt bất thường, da niêm mạc bình thường, màu tóc chưa phát hiện bất thường (ảnh của trẻ khi tóc dài, màu tóc vàng) (Hình 1), trẻ chỉ phát âm vô nghĩa, gọi ít đáp ứng, ít thực hiện các động tác, cử chỉ theo mệnh lệnh. Chẩn đoán: CPTTT chưa rõ nguyên nhân.

Gia đình được tư vấn xét nghiệm giải trình tự hệ gen mã hóa (exome sequencing) cho trẻ bệnh. Kết quả phát hiện biến thể đồng hợp tử NM_000277.3:c.722del (p.Arg241ProfsTer100) trên gen PAH, đây là biến thể này gây mất nucleotide ở exon 8/14 của gen PAH, gây dịch khung dịch mã từ vị trí acid amin thứ 241 và dẫn đến kết thúc sớm quá trình dịch mã. Biến thể này được phân loại Gây bệnh trên dữ liệu biến thể lâm sàng của viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (ClinVar) với 5 bản ghi (submissions) trong kiểu hình PKU. Theo hướng dẫn phân loại biến thể của Hiệp hội Di truyền Y khoa Hoa Kỳ, biến thể này được phân loại Gây bệnh (PVS1, PM2, PP5).^{8,9} Trẻ tiếp tục được chỉ định phân tích acid amin máu bằng kỹ thuật phân tích sắc ký lỏng (Ultra-Performance Liquid Chromatography - UPLC), thực hiện trên 2ml máu chống đông heparin tại bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả định lượng phenylalanine trong máu của trẻ là 1049,97 $\mu\text{mol/L}$ (giá trị tham chiếu bình thường: 26 - 91 $\mu\text{mol/L}$), các acid amin khác trong giới hạn bình thường. Trẻ được chẩn đoán xác định: Chậm phát triển tâm thần - PKU thể trung

bình. Tư vấn chế độ ăn tại khoa Dinh dưỡng và theo dõi định kỳ bệnh lý PKU cho trẻ tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền. Kiểm tra lại nồng độ Phe Gia đình được tư vấn kiểm tra

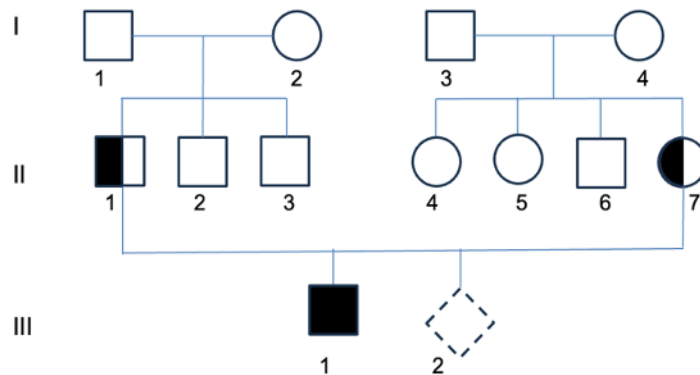
giải trình tự gen PAH và xác định bố mẹ mang dị hợp tử biến thể gen NM_000277.3:c.722del (p.R214PfsX100). Tư vấn chẩn đoán trước sinh cho thai kỳ được thực hiện.



Hình 1. Ảnh ca lâm sàng 1

(A) Hình ảnh trẻ tóc vàng (khi để tóc dài);

(B) Hình ảnh trẻ lúc tới khám (tóc ngắn, màu tóc đen)



Hình 2. Phả hệ ca lâm sàng 1

Ca lâm sàng 2:

Trường hợp thứ hai là trẻ nữ (III.4, Hình 3), 11 tuổi. Trẻ được đưa đến khám trong quá trình tư vấn cho mẹ là thai phụ 37 tuổi, PARA 3012, trong đó có 1 lần sẩy thai sớm, 1 con gái mắc tim bẩm sinh tử vong 7 tháng (không thực hiện xét nghiệm di truyền), 1 con trai khỏe mạnh (học lực trung bình), 1 con gái có CPTTT chưa rõ nguyên nhân (Hình 3). Trước lần mang thai này, gia đình đã khám và tư vấn trước mang

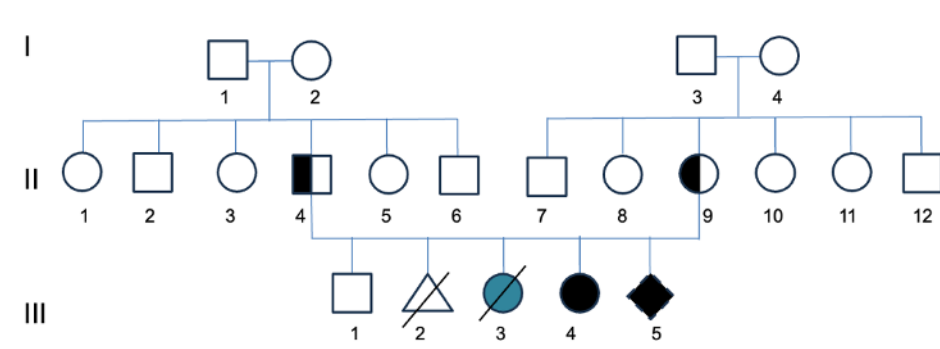
thai tại khoa Sản của một bệnh viện, và được chỉ định kiểm tra nhiễm sắc thể đồ và sàng lọc tình trạng mang gen thalassemia cho hai vợ chồng. Với kết quả nhiễm sắc thể bình thường, chỉ có người mẹ mang gen thalassemia, bố không mang gen thalassemia, gia đình được tư vấn mang thai tự nhiên. Hiện tại, người mẹ mang thai tuần thứ 18. Qua khai thác tiền sử gia đình, chúng tôi đề nghị gia đình đưa trẻ CPTTT tới khám.

Khám trẻ bệnh (III.4) ghi nhận các triệu chứng lâm sàng: Trẻ nặng 30kg, cao 135cm, vòng đầu 50 cm, tóc sáng màu (vàng), da trắng, trẻ biểu hiện rối loạn hành vi (hung hăng, la hét, quấy phá), không có khả năng giao tiếp ngôn ngữ và ánh mắt (Hình 4). Tiền sử bản thân: Con thứ 3 trong gia đình, quá trình mẹ mang thai không phát hiện bất thường, trẻ đẻ thường, đủ tháng, không ngạt, cân nặng khi sinh 3300g, sau sinh trẻ không được thực hiện SLSS. Chậm các mốc phát triển tâm thần, vận động, 7 - 8 tháng tuổi chưa biết lẫy, ít hóng chuyện. Kết quả MRI có hình ảnh chậm myelin hoá (theo sổ khám bệnh, gia đình hiện không còn lưu giữ hình ảnh MRI). Trẻ đã được theo dõi ASD và CPTTT từ 30 tháng tuổi. Can thiệp ASD không cải thiện, khoảng 4 tuổi, trẻ được khám lại và chẩn đoán Bại não.

Các triệu chứng lâm sàng ghi nhận ở trẻ gợi ý tới bệnh lý PKU. Chúng tôi chỉ định xét nghiệm phân tích acid amin máu bằng kỹ thuật phân tích sắc ký lỏng trên mẫu máu ngoại vi (2mL, ống chống đông Heparin) tại bệnh viện Nhi trung ương, kết quả định lượng phenylalanine trên 2000 $\mu\text{mol/L}$ (giá trị tham chiếu bình thường: 26 - 91 $\mu\text{mol/L}$). Chẩn

đoán xác định ở trẻ: PKU thể cổ điển.

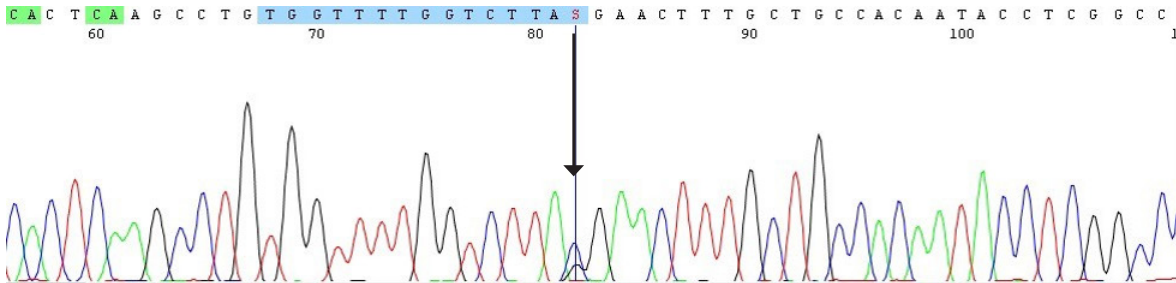
Do người mẹ đang mang thai gần 19 tuần, chúng tôi tư vấn thực hiện giải trình tự hệ gen mã hóa trên 4503 gen (trong đó có gen *PAH* và các gen liên quan tới tăng phenylalanine máu khác) liên quan tới lâm sàng cho gia đình (clinical exome sequencing - CES-trios). Các đối tượng xét nghiệm bao gồm: trẻ bệnh, thai (mẫu dịch ối nuôi cấy) và bố người bệnh. Kết quả phát hiện biến thể NM_000277.3:c.1200-1G>C trên gen *PAH*, kiểu gen đồng hợp tử ở mẫu trẻ bệnh và thai nhi, và kiểu gen dị hợp tử ở mẫu người bố. Biến thể này được phân loại *Gây bệnh* trên ClinVar với 1 bản ghi trong kiểu hình PKU. Theo hướng dẫn phân loại biến thể của Hiệp hội Di truyền Y khoa Hoa Kỳ, biến thể này được phân loại *Gây bệnh* (PVS1, PM2, PP4, PM3).^{10,11} Biến thể này đã được báo cáo trên y văn ở nhiều trường hợp mắc PKU thể cổ điển. Trẻ được tư vấn thăm khám thêm tại Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền và Dinh dưỡng. Gia đình được tư vấn về tiên lượng của thai kỳ và các phương pháp chẩn đoán trước sinh cho các lần mang thai sau. Mẫu người mẹ sau đó được giải trình tự Sanger biến thể c.1200-1G>C trên gen *PAH* và cho kết quả dị hợp tử (Hình 5).



Hình 3. Phả hệ ca lâm sàng 2



Hình 4. Ảnh ca lâm sàng 2



Hình 5. Hình ảnh kết quả giải trình tự Sanger biến thể NM_000277.3:c.1200-1G>C trên gen PAH ở mẫu máu mẹ: kiểu gen dị hợp tử

Ghi chú: Mũi tên đen chỉ vị trí biến thể khảo sát.

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo về hai trường hợp được chẩn đoán, can thiệp rối loạn phổ tự kỷ và được chẩn đoán PKU nhiều năm sau chẩn đoán ban đầu. Trên thế giới, hầu hết các trường hợp PKU không được phát hiện do triển khai chương trình SLSS không mở rộng (chỉ bao gồm 2 - 3 bệnh cơ bản trong đó không có bệnh PKU) hoặc do độ bao phủ SLSS dưới 100%.¹² Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả hai trẻ bệnh đều không được thực hiện SLSS và sinh ra trong giai đoạn độ phủ SLSS chưa cao, đặc biệt là bệnh PKU chưa được áp dụng trong chương trình SLSS quốc gia cũng như chưa được triển khai mở rộng ở các bệnh viện và các phòng

xét nghiệm tư nhân tại Việt Nam. Do đó, hai trẻ không được phát hiện sớm bệnh lý này. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của việc thực hiện SLSS mở rộng bao gồm bệnh PKU cho trẻ sơ sinh sẽ giúp tạo cơ hội phát hiện, và điều trị sớm bệnh.

Hai trẻ được đưa tới khám tại bệnh viện Nhi với các biểu hiện về chậm phát triển tâm thần - vận động, và đều được chẩn đoán ban đầu là ASD. Ca lâm sàng 1 được hướng dẫn can thiệp tự kỷ trong 4 - 5 năm tại Hà Nội, trong khi trẻ thứ 2 được can thiệp trong hơn 1 năm không cải thiện và dừng can thiệp khi trẻ được chẩn đoán bại não tại Bệnh viện Nhi. Trong quá trình

tư vấn di truyền trước sinh cho người mẹ của người bệnh, qua khai thác tiền sử, ghi nhận gia đình có con bị CPTTT, nên gia đình đã được chúng tôi đề nghị đưa trẻ bệnh tới khám. Với bệnh sử và khám lâm sàng, kết hợp xét nghiệm phân tích acid amin máu cùng với giải trình tự gen đã giúp chẩn đoán xác định hai trẻ mắc bệnh PKU thể trung bình và thể cổ điển. PKU được chẩn đoán muộn ở những người bệnh này đòi hỏi phải quản lý chuyên biệt, đa chuyên khoa và cá nhân hóa hơn so với các trường hợp được điều trị sớm.¹³ Người bệnh được chẩn đoán PKU ở giai đoạn muộn có thể biểu hiện phổ kiểu hình đa dạng như chậm phát triển tâm thần nghiêm trọng, rối loạn vận động (bao gồm run, hành vi rập khuôn, mất điều hoà). Các rối loạn tâm thần bao gồm hành vi ám ảnh cưỡng chế và tự gây thương tích, lo lắng, trầm cảm và rối loạn phổ tự kỷ cũng xuất hiện.¹⁴ Những trường hợp phát hiện muộn dẫn tới những tổn thương thần kinh không hồi phục. Hai ca bệnh này nhấn mạnh rằng các bác sĩ cần nghĩ tới và loại trừ PKU - một bệnh rối loạn chuyển hóa có thể điều trị được, ở trẻ mắc ASD trong thực hành lâm sàng, ngay cả khi các chương trình SLSS đã được triển khai rộng rãi. SLSS âm tính giả đối với bệnh PKU có tỉ lệ rất thấp, tuy nhiên trường hợp ASD và sau đó được chẩn đoán là PKU dù đã có SLSS âm tính cũng đã được báo cáo trên thế giới.⁴

Chẩn đoán xác định nguyên nhân di truyền dẫn tới CPTTT, ASD nói riêng cũng như các bất thường bẩm sinh, bệnh lý nghi ngờ có yếu tố di truyền ở các thành viên trong gia đình sẽ giúp cung cấp thông tin quý giá cho tư vấn di truyền trước sinh hiệu quả, hạn chế nguy cơ tái mắc bệnh ở thế hệ tiếp theo. Hai gia đình trong nghiên cứu này với tiền sử con mắc PKU thể trung bình, thể cổ điển được tư vấn về các cách thức chẩn đoán trước sinh như chọc ối hoặc sinh thiết gai rau hoặc xét nghiệm di truyền trước làm tổ cho phôi, giúp gia đình lựa chọn

kết hoạch mang thai chủ động hơn, hạn chế nguy cơ tái mắc và quyết định quản lý thai kỳ phù hợp.¹⁵

IV. KẾT LUẬN

Hai ca bệnh được báo cáo trong nghiên cứu với biểu hiện lâm sàng chông chéo giữa các triệu chứng của rối loạn phổ tự kỷ và bệnh phenylketon niệu. PKU chẩn đoán muộn gây ra các tổn thương thần kinh không hồi phục dẫn tới gánh nặng bệnh tật ở trẻ, ảnh hưởng tới tâm lý và chi phí chăm sóc cho gia đình. Vai trò của SLSS mở rộng bao gồm các bệnh rối loạn chuyển hóa như PKU nên được thực hiện rộng rãi để hạn chế bỏ sót các ca bệnh PKU và tạo điều kiện phát hiện, điều trị sớm bệnh khi chưa có triệu chứng, cải thiện tiên lượng bệnh. Cần loại trừ các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh trong đó có PKU ở các trẻ có ASD, chậm phát triển tâm thần không kèm theo bất thường hình thể.

LỜI CẢM ƠN

Xin trân trọng cảm ơn các gia đình người bệnh đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Cảm ơn các thành viên của Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội, Viện di truyền Y học, TP. HCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Ngoc Phu Quy, Tang Hung Sang, Giang Hoa, Doan Thi Kim Phuong, Hoang Thu Lan, Hoang Thi Ngoc Lan, Luong Thi Lan Anh. Next-generation sequencing revealed the genetic landscape of disease-associated variants of phenylketonuria. *Vietnam Journal of Community Medicine*, Vol 64, No 2 (2023) 60-68.
2. BIOPKU: International Database of Patients and Mutations causing BH4-responsive HPA/PKU. Accessed September 5, 2024. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>.
3. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour

IS, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022; 16(1):22. doi:10.1186/s40246-022-00398-9.

4. Mazlum B, Anlar B, Kalkanoğlu-Sivri HS, Karlı-Oğuz K, Özusta Ş, Ünal F. A late-diagnosed phenylketonuria case presenting with autism spectrum disorder in early childhood. *Turk J Pediatr*. 2016; 58(3): 318-322. doi:10.24953/turkjped.2016.03.016.

5. K N, V S, V YR, G VN, Sitty MB. Case study on phenylketonuria: a mimicking autism. *Asian Journal of Hospital Pharmacy*. Published online October 15, 2022:65-68. doi:10.38022/ajhp.v2i4.54.

6. Commissioner O of the. FDA approves a new treatment for PKU, a rare and serious genetic disease. FDA. March 24, 2020. Accessed August 24, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pku-rare-and-serious-genetic-disease>.

7. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-343.

8. NM_000277.3:c.722del Deletion (1bp) | hg38. Accessed September 19, 2024. https://varsome.com/variant/hg38/NM_000277.3%3Ac.722del?annotation-mode=germline.

9. VCV000102806.14 - ClinVar - NCBI.

Accessed September 19, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/102806/>.

10. NM_000277.3:c.1200-1G>C SNV | hg38. Accessed September 19, 2024. https://varsome.com/variant/hg38/NM_000277.3%3Ac.1200-1G%3EC?annotation-mode=germline.

11. VCV000872843.1 - ClinVar - NCBI. Accessed September 19, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/872843/>.

12. van Wegberg AMJ, Trefz F, Gizewska M, et al. Undiagnosed Phenylketonuria Can Exist Everywhere: Results From an International Survey. *J Pediatr*. 2021; 239: 231-234.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2021.08.070.

13. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev*. 2010; 81(1): 200-211. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01389.x.

14. Mainka T, Fischer JF, Huebl J, et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021; 89: 167-175. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.06.011.

15. Lavery S, Abdo D, Kotrotsou M, Trew G, Konstantinidis M, Wells D. Successful Live Birth following Preimplantation Genetic Diagnosis for Phenylketonuria in Day 3 Embryos by Specific Mutation Analysis and Elective Single Embryo Transfer. *JIMD Rep*. 2012; 7:49-54. doi:10.1007/8904_2012_140.

Summary

TWO CASES OF LATE-DIAGNOSED PHENYLKETONURIA WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER IN CHILDHOOD

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder with a carrier frequency of approximately 1/60 in Vietnam. Without early detection and treatment, it can lead to neurological developmental disorders such as epilepsy, intellectual disability (ID), and, in some cases, autism spectrum disorder (ASD). We present two cases: an 8-year-old boy diagnosed with ASD at age 3, whose condition did not improve with intervention, and a 10-year-old girl with a history of ASD and ID since 30 months of age. Both children were referred to the Center of Clinical Genetics, Hanoi Medical University, during genetic counseling for their pregnant mothers. Clinical examination, amino acid quantification, and whole-exome sequencing identified a pathogenic variant in the PAH gene, confirming a diagnosis of classic PKU. These case reports highlighted the importance of considering phenylalanine metabolism disorders in the differential diagnosis of children with ASD in clinical practice.

Keywords: Phenylketonuria, autism spectrum disorder, genetic counseling, prenatal diagnosis, newborn screening.