



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση μεταβολικών διαταραχών με τον αυτισμό

Σωτηρία Γεωργούλα (ΑΜ:1107)

Μαρία Πολύζου (ΑΜ:1135)

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ευτέρπη Παυλίδου
Παιδίατρος - Παιδονευρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής,
Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, Ιούλιος 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση μεταβολικών διαταραχών με τον αυτισμό

Σωτηρία Γεωργούλα (ΑΜ:1107)

Μαρία Πολύζου (ΑΜ:1135)

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ευτέρπη Παυλίδου

Παιδίατρος - Παιδονευρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής,

Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, Ιούλιος 2024

Correlation of metabolic disorders and autism

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Ιωάννινα, 20 Σεπτεμβρίου 2024

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ευτέρπη Παυλίδου

Παιδίατρος - Παιδονευρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής,

Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

2. Μέλος επιτροπής

Βασιλική Ζαροκανέλλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Λογοθεραπείας με έμφαση στις ΔΑΦ,

Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3. Μέλος επιτροπής

Διονύσιος Ταφιάδης

Επίκουρος Καθηγητής Λογοπαθολογίας με έμφαση στις Διαταραχές Επικοινωνίας,

Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Η Πρόεδρος του Τμήματος

Υπογραφή

© Γεωργούλα Σωτηρία, Πολύζου Μαρία, 2024.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνουμε υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μας ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Γεωργούλα Σωτηρία, Πολύζου Μαρία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Είναι υποχρέωσή μας να ευχαριστήσουμε την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια, κα Ευτέρπη Παυλίδου, για την ανεκτίμητη βοήθειά της κατά τη διάρκεια συγγραφής της πτυχιακής μας εργασίας. Επιπλέον, αφιερώνουμε αυτή την εργασία στους γονείς μας που μας στήριξαν όλα τα χρόνια της φοίτησής μας στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και ήταν δίπλα μας τόσο στις χαρές όσο και στις δυσκολίες που αντιμετωπίσαμε.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να εξετάσει τη σχέση του αυτισμού με τις μεταβολικές διαταραχές μέσω εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Για την συλλογή δεδομένων, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε διάφορα βιβλία και σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως είναι το Google Scholar και το PubMed, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις - κλειδιά. Μέσα από την αναζήτηση, εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν άρθρα που περιλαμβάνουν κλινικά περιστατικά, τα οποία πάσχουν από αυτισμό και ταυτόχρονα έχουν μεταβολικές διαταραχές. Οι μεταβολικές διαταραχές αναδεικνύονται ολοένα και περισσότερο ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας που προκαλεί αυτισμό. Η κατανόηση της άμεσης σύνδεσης των δύο καταστάσεων έχει μεγάλη σημασία στην κλινική πράξη, καθώς αποτελεί ένα ισχυρό όπλο στα χέρια των κλινικών που τους βοηθά να πραγματοποιήσουν έγκαιρες διαγνώσεις και να εφαρμόσουν όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον αυτισμό. Συμπερασματικά, η εργασία, μέσω της πληθώρας κλινικών περιστατικών που συγκεντρώνει, επιβεβαιώνει την συσχέτιση του αυτισμού με τις μεταβολικές διαταραχές. Παρά την διεξοδική αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε, δεν ήταν δυνατός ο εντοπισμός άρθρου που να συγκεντρώνει μαζικά τόσα κλινικά περιστατικά με αυτισμό και μεταβολικές διαταραχές. Έχοντας ως γνώμονα την ανάγκη για συνεισφορά στο κλινικό πεδίο, η εργασία επιχειρεί να εμπλουτίσει την βιβλιογραφία γύρω από το αναφερόμενο θέμα και να ανοίξει τον δρόμο για περαιτέρω μελλοντική έρευνα.

Λέξεις - κλειδιά: αυτισμός, κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές, μεταβολισμός, βλεννοπολυσακχαριδώσεις

ABSTRACT

The aim of this thesis is to examine the relationship between autism and metabolic disorders through an extensive literature review. To collect data, a search of various books and scientific databases, such as Google Scholar and PubMed, was conducted using specific keywords. Through the search, articles were identified and analyzed that included clinical cases who have both autism and metabolic disorders. Metabolic disorders are emerging more and more as a possible causative factor causing autism. Understanding the direct link between the two conditions is of great importance in clinical practice, as it is a powerful weapon in the hands of clinicians to help them make early diagnoses and implement the most effective treatment approaches for autism. In conclusion, the paper, through the plethora of clinical cases collected, confirms the association between autism and metabolic disorders. Despite the thorough search conducted, it was not possible to identify an article that massively collected so many clinical cases with autism and metabolic disorders. Driven by the need to contribute to the clinical field, this paper attempts to enrich the literature around the reported topic and pave the way for further future research.

Keywords: autism, inherited metabolic disorders, metabolism, mucopolysaccharides

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	iv
ABSTRACT	v
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	x
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	xi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	xiii
Κεφάλαιο 1^ο: Αυτισμός.....	1
1.1 Ορισμός.....	1
1.2 Ιστορική αναδρομή	3
1.3 Επιπολασμός.....	1
1.4 Αιτιολογία	3
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες.....	5
1.4.2 Γονικοί παράγοντες.....	6
1.4.3 Προγεννητικοί παράγοντες	6
1.4.4 Περιγεννητικοί παράγοντες.....	7
1.4.5 Μεταγεννητικοί παράγοντες	7
1.4.6 Άλλοι παράγοντες	7
1.5 Διαγνωστικά κριτήρια.....	8
1.6 Κλινική εικόνα	10
1.6.1 Κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση	11
1.6.2 Γλώσσα.....	11
1.6.3 Επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και περιορισμένα ενδιαφέροντα.....	12
1.7 Συννοσηρότητα	12
1.7.1 Επιληψία.....	13
1.7.2 Διαταραχές ύπνου.....	14
1.7.3 Προβλήματα σίτισης	15
1.7.4 Διαταραχές συμπεριφοράς	16
1.8 Αντιμετώπιση.....	17
1.8.1 Πρώιμη Παρέμβαση.....	17

1.8.2 Διεπιστημονική ομάδα	18
1.9 Πρόγνωση	18
Κεφάλαιο 2º: Μεταβολικές Διαταραχές	20
2.1 Ορισμός μεταβολισμού.....	20
2.2 Ορισμός μεταβολικών διαταραχών.....	20
2.3 Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων	21
2.3.1 Φαινυλκετονουρία.....	21
2.3.2 Ομοκυστινουρία	22
2.3.3 Τυροσιναιμία	23
2.3.4 Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου.....	24
2.3.5 Διαταραχές αποβολής αμμωνίας	25
2.4 Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων	27
2.4.1 Γαλακτοζαιμία.....	27
2.4.2 Νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου.....	27
2.5 Διαταραχές μεταβολισμού λιπών.....	30
2.5.1 Διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων	30
2.5.2 Γλουταρική οξυουρία τύπου II.....	32
2.5.3 Ανεπάρκεια καρνιτίνης	33
2.6 Διαταραχές μεταβολισμού ενέργειας.....	34
2.7 Διαταραχές μεταβολισμού οργανικών οξέων	35
2.7.1 Προπιονική οξυαιμία και μεθυλμαλονική οξυαιμία	35
2.7.2 Ισοβαλερική οξυαιμία	36
2.7.3 Γλουταρική οξυαιμία τύπου I.....	37
2.7.4 Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης και ανεπάρκεια ολοκαρβοξυλάσης.....	37
2.8 Βλεννοπολυσακχαριδώσεις	38
Κεφάλαιο 3º: Περιγραφή Περιστατικών με Αυτισμό σε Έδαφος Διαταραχών Μεταβολισμού.....	41
3.1 Περιστατικά με αυτισμό και φαινυλκετονουρία.....	44
3.2 Περιστατικά με αυτισμό και ομοκυστινουρία	45
3.3 Σπάνια περίπτωση αυτισμού με τυροσιναιμία.....	47
3.4 Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου και αυτισμός	47
3.5 Περιστατικά με αυτισμό και διαταραχές αποβολής αμμωνίας.....	49
3.6 Περιστατικά με αυτισμό και γαλακτοζαιμία	50

3.7 Νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου και αυτισμός	52
3.8 Διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων και αυτισμός.....	54
3.9 Περίπτωση με αυτισμό και γλουταρική οξουρία τύπου II.....	56
3.10 Ασθενείς με αυτισμό και ανεπάρκεια καρνιτίνης.....	57
3.11 Ασθενείς με αυτισμό και προπιονική οξυαιμία	61
3.12 Ασθενείς με αυτισμό και μεθυλμαλονική οξυαιμία.....	63
3.13 Περίπτωση με αυτισμό και ισοβαλική οξυαιμία.....	64
3.14 Περιστατικά με αυτισμό και γλουταρική οξυαιμία τύπου I	65
3.15 Περιστατικά με αυτισμό και ανεπάρκεια βιοτινιδάσης	67
3.16 Βλεννοπολυσακχαριδώσεις και αυτισμός.....	68
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.5: Διαγνωστικά κριτήρια DSM-V για την ΔΑΦ (299.00).....	8
---	---

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.3.2: Μεταβολισμός μεθειονίνης και ομοκυστεΐνης.....	23
Εικόνα 2.3.5: Ο κύκλος της ουρίας.....	25
Εικόνα 2.4.2: Τύποι γλυκογονιάσεων από I έως VIII.....	29
Εικόνα 2.8: Τύποι βλεννοπολυσακχαριδώσεων.....	40
Εικόνα 3: Μεταβολικές διαταραχές που προκαλούν ΔΑΦ.....	41
Εικόνα 3.4.1: MRI ασθενή με ενδιάμεση μορφή MSUD.....	48
Εικόνα 3.4.2: MRI διαφορετικού ασθενή με ενδιάμεση μορφή MSUD.....	48
Εικόνα 3.6.1: Ταχεία επεξεργασία οπτικών πληροφοριών (RVP) σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία.....	51
Εικόνα 3.6.2: Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία.....	51
Εικόνα 3.10.1: Ηλεκτροκαρδιογράφημα της ασθενούς με ανεπάρκεια καρνιτίνης.....	58
Εικόνα 3.10.2: MRI της ασθενούς με ανεπάρκεια καρνιτίνης.....	58
Εικόνα 3.12: MRI του ασθενούς με μεθυλμαλονική οξυαιμία.....	63
Εικόνα 3.16.1: Σωματική διάπλαση του ασθενή με MPS II και ΔΑΦ.....	69
Εικόνα 3.16.2: Ασθενής με MPS III-D.....	73

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικές Συντομογραφίες

ΔΑΦ.....	Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος
ΔΑΔ.....	Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές
ΔΕΠΥ.....	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας
ΕΑΣ.....	Εφαρμοσμένη Ανάλυση Συμπεριφοράς
ΚΝΣ.....	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΠ.....	Πρώιμη Παρέμβαση

Αγγλικές Συντομογραφίες

ABC.....	Λίστα Ελέγχου Συμπεριφοράς Αυτισμού
ADOS.....	Πρόγραμμα Διαγνωστικής Παρατήρησης του Αυτισμού
APA.....	American Psychiatric Association
ARG.....	Αργινάση
ASHA.....	American Speech–Language–Hearing Association
ASL.....	Αργινοσουλκινική λύση
ASS.....	Αργινοσουλκινική συνθετάση
ATP.....	Τριφωσφορική αδενοσίνη
CoA.....	Συνένζυμο Α
CPS.....	Καρβαμοϋλοφωσφορική συνθετάση
DSM.....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GAGs.....	Γλυκοζαμινογλυκάνες
LCHAD.....	Υδροξυακυλο-CoA αφυδρογονάση μακράς αλυσίδας
MCAD.....	Ακετυλο-CoA αφυδρογονάση μέσης αλυσίδας
MPS.....	Βλεννοπολυσακχαριδώσεις
MRI.....	Μαγνητική τομογραφία
MSUD.....	Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου
NTBC.....	Νιτισινόνη
OTC.....	Ορνιθίνη της τρανσκαρβαμυλάσης
PKU.....	Φαινυλκετονουρία
RVP.....	Ταχεία επεξεργασία οπτικών πληροφοριών
SCAD.....	Ακετυλο-CoA αφυδρογονάση βραχείας αλυσίδας

SCQ.....	Ερωτηματολόγιο Κοινωνικής Επικοινωνίας
SFEIM.....	Γαλλική Εταιρεία για τη Μελέτη Εγγενών Σφαλμάτων του Μεταβολισμού
SRS.....	Κλίμακα Κοινωνικής Ανταπόκρισης
SSIS.....	Σύστημα Βελτίωσης Κοινωνικών Δεξιοτήτων
VLCAD.....	Ακετυλο-CoA αφυδρογονάση πολύ μακράς αλυσίδας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αυτισμός, ή καλύτερα Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ), είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή με σοβαρές και εκτενείς βλάβες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία, και περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά, ενδιαφέροντα και δραστηριότητες (ASHA, n.d.). Προσβάλλει περίπου 1 στα 100 παιδιά και είναι συχνότερος στα αγόρια (Hodges et al., 2020 ; Zeidan et al., 2022). Αρχικά, ο όρος αυτισμός συνδέθηκε με την σχιζοφρένεια. Ο ψυχίατρος Leo Kanner ήταν ο πρώτος που χαρακτήρισε τον αυτισμό ως μια ξεχωριστή διαταραχή περιγράφοντας παιδιά με «αυτιστικές διαταραχές συναισθηματικής επαφής». Την ίδια περίοδο έδρασε ο παιδίατρος Hans Asperger, ο οποίος περιέγραψε μία «αυτιστική ψυχοπάθεια» (Mintz, 2017). Στις πρώτες δύο εκδόσεις του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), ο αυτισμός εντασσόταν στα συμπτώματα της παιδικής σχιζοφρένειας (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Οι ψυχογενείς θεωρίες που είχαν αναπτυχθεί με το πέρασμα του χρόνου για την ανάπτυξη του αυτισμού καταρρίφθηκαν και άρχισαν να κερδίζουν έδαφος οι θεωρίες περί νευροβιολογικής του βάσης. Ο αυτισμός τελικά αναγράφηκε ως ξεχωριστή διαταραχή στο DSM-III (Mintz, 2017). Με το πολύτιμο έργο της Lorna Wing, ο αυτισμός αναγνωρίστηκε ως φάσμα και καθιερώθηκαν τα βασικά του συμπτώματα, δηλαδή ελλείμματα στην κοινωνικότητα, στην επικοινωνία και επαναλαμβανόμενες και στερεότυπες συμπεριφορές (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Το DSM-IV τοποθέτησε τον αυτισμό, την διαταραχή Asperger, την παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή, την διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή - μη προσδιοριζόμενη αλλιώς και το σύνδρομο Rett σε μία ομάδα, τις «Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές» (ΔΑΔ). Τελικά, το DSM-V εισήγαγε τον όρο «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος» όπου εντάσσονται όλες οι παραπάνω διαταραχές (Hodges & et al., 2020). Σύμφωνα με το DSM-V, τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα από την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο και να περιλαμβάνουν δυσκολίες στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση, καθώς και περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Lord & Bishop, 2015). Σχεδόν ο μισός πληθυσμός των ατόμων με ΔΑΦ έχει τουλάχιστον τέσσερις συννοσηρότητες (Lundström et al., 2015). Η συγκεκριμένη εργασία εστιάζει στην επιληψία, τις διαταραχές ύπνου, τα προβλήματα σίτισης και τις διαταραχές συμπεριφοράς. Η ολοκληρωμένη θεραπεία των παιδιών με ΔΑΦ στηρίζεται στην συνεργασία της διεπιστημονικής ομάδας, αλλά και στην συμβολή της οικογένειας (Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021 ; Adams, 2022 ; Strunk et al., 2017). Εμπειριστατωμένες μελέτες πάνω στη ΔΑΦ έχουν

καταστήσει εφικτή την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων διαγνωστικών μεθόδων και θεραπευτικών προγραμμάτων (Mintz, 2017). Παρόλο που έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη του αυτισμού, δεν έχει βρεθεί κάποιο ακριβές αίτιο (Yoon et al., 2020). Η εργασία εμβαθύνει και ρίχνει «φως» σε έναν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα, τις μεταβολικές διαταραχές. Με άλλα λόγια, εξετάζει την συσχέτιση μεταξύ αυτών και του αυτισμού. Οι μεταβολικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας ενός ενζύμου, το οποίο συμμετέχει σε μια σειρά από χημικές αντιδράσεις που ονομάζονται μεταβολισμός (DeBerardinis & Thompson, 2012 ; Marcdante & Kliegman, 2020 ; Nielsen, 2017). Η εργασία εστιάζει στις βλεννοπολυσακχαριδώσεις, στις διαταραχές μεταβολισμού των αμινοξέων, των υδατανθράκων, της ενέργειας και των οργανικών οξέων. Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν οι μεταβολικές διαταραχές στην ανάπτυξη του αυτισμού αποσαφηνίζεται και παράλληλα ενισχύεται μέσα από την παράθεση ενός συνόλου κλινικών περιστατικών με αυτισμό και μεταβολικές διαταραχές. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες σχετικά με την σύνδεση των δύο διαταραχών, ωστόσο διαπιστώθηκε ότι ορισμένες από τις μεταβολικές διαταραχές δεν έχουν μελετηθεί τόσο αναλυτικά όσο άλλες και γι' αυτό ήταν δύσκολος ο εντοπισμός τέτοιων κλινικών περιπτώσεων. Μια ταχεία ανασκόπηση των κεφαλαίων της εργασίας είναι η εξής: στο 1^ο κεφάλαιο αναλύεται ο αυτισμός, στο 2^ο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι μεταβολικές διαταραχές που αναφέρθηκαν προηγουμένως και στο 3^ο κεφάλαιο γίνεται λεπτομερής περιγραφή κλινικών περιστατικών με αυτισμό και μεταβολικές διαταραχές.

Κεφάλαιο 1^ο: Αυτισμός

1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με την American Speech–Language–Hearing Association (ASHA) (n.d.), ο αυτισμός, ή καλύτερα ΔΑΦ, χαρακτηρίζεται ως μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που περιλαμβάνει σοβαρές και εκτενείς βλάβες στη κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία, και περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά, ενδιαφέροντα και δραστηριότητες.

- «Τα ελλείμματα κοινωνικής επικοινωνίας παρουσιάζονται με ποικίλους τρόπους και μπορούν να περιλαμβάνουν βλάβες στην κοινή προσοχή και κοινωνική αμοιβαιότητα, καθώς και προκλήσεις στη χρήση λεκτικών και μη λεκτικών επικοινωνιακών συμπεριφορών για κοινωνική αλληλεπίδραση» (ASHA, n.d.)
- «Περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες εκδηλώνονται με στερεότυπη επαναλαμβανόμενη ομιλία κίνηση ή χρήση αντικειμένων, άκαμπτη προσκόλληση σε ρουτίνες, περιορισμένα ενδιαφέροντα και υπερ- και/ή υπο- ευαισθησία σε αισθητηριακό ερέθισμα» (ASHA, n.d.)

1.3 Επιπολασμός

Η ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων, το μεγάλο εύρος του φάσματος, το αυξημένο ενδιαφέρον για την ΔΑΦ από τους ειδικούς και η καλύτερη κατανόησή της έχουν οδηγήσει στην αύξηση της συχνότητας της ΔΑΦ (Σερετόπουλος κ.ά., 2020).

Βάσει της έρευνας του Global Burden of Disease το 2010, ο αριθμός των ανθρώπων που έχουν διαγνωστεί με ΔΑΦ σε παγκόσμιο επίπεδο αγγίζει τα 52 εκατομμύρια. Αυτό αντιστοιχεί σε επιπολασμό 1 στα 132 άτομα. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα κάνουν λόγο για

περισσότερα από 70 εκατομμύρια άτομα με ΔΑΦ, με τον επιπολασμό να είναι μεταξύ 1,5 - 2% (Rahmadianto et al., 2024). Σύμφωνα με τους Zeidan et al. (2022), περίπου 1 στα 100 παιδιά έχει αυτισμό παγκοσμίως. Αυτός ο αριθμός συνιστά έναν μέσο όρο. Διαφοροποιείται σε άλλες μελέτες και μάλιστα σε ορισμένες, είναι κατά πολύ υψηλότερος. Σε μελέτη του 2021, ο μέσος επιπολασμός της ΔΑΦ σε παγκόσμιο επίπεδο βρέθηκε να ισούται με 65/10.000 παιδιά έναντι του 62/10.000 σε μελέτη του 2012. Επίσης, με την πάροδο του χρόνου, τα στοιχεία για περιοχές όπως η Αφρική και η ανατολική Ευρώπη πλήθυναν (Zeidan et al., 2022). Ο μέσος επιπολασμός της ΔΑΦ, μετά από έρευνες στην Ευρώπη, στην Ασία και στη βόρεια Αμερική, διαπιστώθηκε ότι φτάνει το 1–3% σε παιδιά και εφήβους. Στην Ελλάδα, με δεδομένα του 2004, ο επιπολασμός υπολογίστηκε 1 στα 42 αγόρια και σε 1 στα 189 κορίτσια (Σερετόπουλος κ.ά., 2020).

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν διεξαχθεί για την ΔΑΦ απευθύνονται κατά κύριο λόγο σε παιδιά και λιγότερο σε ενήλικες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για τον επιπολασμό στους ενήλικες (Howlin & Moss, 2012). Σε σχετική έρευνα του 2011, ανερχόταν περίπου στο 1%. Οι ενήλικες με ΔΑΦ ήταν επίσης πιθανότερο να μην έχουν σύντροφο, μόρφωση και οικονομική ευχέρεια (Brugha et al., 2011). Επιπροσθέτως, φαίνεται να έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής, περισσότερα ιατρικά προβλήματα και πιο συχνά κατάθλιψη και αυτοκτονικές τάσεις (Robinson, 2019).

Η ΔΑΦ συναντάται σε όλες τις φυλετικές, εθνοτικές και κοινωνικοοικονομικές ομάδες (Hodges et al., 2020). Εντούτοις, τροχοπέδη στην παροχή διάγνωσης μπορούν να αποτελέσουν η χώρα, η εθνικότητα, η φυλή του ατόμου, η δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες και η ύπαρξη διγλωσσίας (Lord & Bishop, 2015). Η ΔΑΦ είναι συχνότερη στους άντρες παρά στις γυναίκες με αναλογία 4:1. Η εσφαλμένη, καθυστερημένη ή ακόμη και η απουσία διάγνωσης κοριτσιών ενώ υπάρχει ΔΑΦ μπορεί να είναι αποτέλεσμα του γυναικείου φαινότυπου του αυτισμού. Οι γυναίκες συνήθως δεν παρουσιάζουν εμφανή συμπτώματα και μέσω του «καμουφλάζ», καταφέρνουν να κρύβουν τα ελλείμματα στην κοινωνικότητα. Ακόμη, αρνητικό ρόλο στην διάγνωση παίζουν τα στερεότυπα σχετικά με τα δύο φύλα και η σύνδεση της ΔΑΦ με μία διαταραχή που προσβάλλει κυρίως τους άνδρες (Hodges et al., 2020).

Όπως προβλέπεται από το DSM-IV, για να διαγνωστεί με αυτισμό ένα παιδί πρέπει να εμφανίσει κάποιο σχετικό σύμπτωμα έως την ηλικία των 3 ετών. Το DSM-V καταρρίπτει

αυτό το κριτήριο για τους παρακάτω λόγους και ορίζει την πρόιμη αναπτυξιακή περίοδο ως ηλικία έναρξης. Πρώτον, κάποια παιδιά, που θα διαγνωστούν αργότερα με ΔΑΦ, παρουσιάζουν καθυστέρηση σε διάφορους τομείς στα 2 έτη. Δεύτερον, η έναρξη μπορεί να συμβαίνει πριν από την γέννηση, δεδομένου ότι οι διαδικασίες πίσω από τον αυτισμό υπάρχουν κατά την διάρκεια ανάπτυξης του εμβρύου και τρίτον, η διάγνωση παιδιών πριν από την ηλικία των 15-18 μηνών δεν είναι εύκολη. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός μίας ακριβούς ηλικίας έναρξης καθίσταται συχνά αδύνατος (Lord & Bishop, 2015).

Ο μέσος όρος διάγνωσης της ΔΑΦ είναι τα 4 με 5 έτη, αν και η ανίχνευσή της μπορεί να πραγματοποιηθεί το νωρίτερο στα 2 έτη. Η νωρίτερη ηλικία διάγνωσης έχει θετική επίδραση στην ζωή του παιδιού. Ανάμεσα σε ένα παιδί που διαγνώστηκε στα 2 έτη και σε ένα παιδί που διαγνώστηκε αργότερα, η κοινωνική και προσαρμοστική συμπεριφορά, η καθημερινότητα, η γλώσσα και οι γνωστικές λειτουργίες του πρώτου σαφώς θα υπερτερούν (Elder et al., 2017).

1.2 Ιστορική αναδρομή

Ο αυτισμός έχει ελληνική προέλευση, δηλαδή από το «αυτός» που σημαίνει «εαυτός» (Golt & Kana, 2022). Η ιστορία του αυτισμού ξεκίνησε αρκετά πριν το 1940, δηλαδή πριν ακόμα αναγνωριστεί ως μια διακριτή διαταραχή. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ανθρώπων ήδη από τον 17^ο αιώνα, των οποίων οι συμπεριφορές αντανakλούν τον αυτισμό όπως είναι γνωστός σήμερα (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε το 1905 από τον Sigmund Freud για να αναφερθεί σε παραισθήσεις που εκδήλωναν τα βρέφη με σκοπό να ηρεμήσουν μόνα τους. Αργότερα το 1908, ο ψυχίατρος Eugen Bleuler στην προσπάθειά του να περιγράψει ένα σύμπτωμα που χαρακτηρίζει τα άτομα με σχιζοφρένεια, υιοθέτησε τον όρο «αυτισμός». Ο ίδιος απέδωσε το εξής νόημα στον αυτισμό: τα άτομα αποσύρονται από το εξωτερικό περιβάλλον και δεν αντιλαμβάνονται την πραγματικότητα (Golt & Kana, 2022).

Το 1930 - 1940, ο ψυχίατρος Leo Kanner έθεσε τα θεμέλια για να αναγνωριστεί ο αυτισμός ως μια ξεχωριστή διαταραχή. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω ενός συνόλου περιστατικών, τα οποία εκδόθηκαν επισήμως για πρώτη φορά το 1943 (Golt & Kana, 2022). Ειδικότερα, μελέτησε

παιδιά που παρουσίαζαν χαρακτηριστικά τα οποία ονόμασε «αυτιστικές διαταραχές συναισθηματικής επαφής». Τα παιδιά αυτά εμφάνιζαν αποξένωση από τον κοινωνικό περίγυρο, επίμονη διατήρηση της ρουτίνας, καθυστερημένη ηχολαλία και διαταραγμένη μνήμη (Mintz, 2017).

Ο Hans Asperger ήταν ένας παιδίατρος, ο οποίος έδρασε το ίδιο χρονικό διάστημα με τον Kanner, αλλά χωρίς να γνωρίζει ο ένας για το έργο του άλλου. Περιέγραψε μία «αυτιστική ψυχοπάθεια», όπως ο ίδιος αποκαλούσε, η οποία τελικά ονομάστηκε σύνδρομο Asperger χάρη σε αυτόν (Mintz, 2017). Τα περιστατικά του Kanner και του Asperger είχαν αρκετές ομοιότητες, αλλά και διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, ο Asperger μελέτησε παιδιά, τα οποία είχαν δυσκολία στην κοινωνική επαφή και αλληλεπίδραση, άνω του μέσου όρου μεν, αλλά διαταραγμένες γλωσσικές δεξιότητες, εξαιρετικές γνωστικές δεξιότητες, ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και τέλος, προβλήματα στην κινητικότητα. Ο ίδιος επέλεξε στοιχεία που αναγνωρίζονται ως προτερήματα σε ένα αυτιστικό παιδί να αποτελούν το επίκεντρο της έρευνάς του. Από την άλλη, ο Kanner εστίασε ως επί το πλείστον στις διαταραγμένες κοινωνικές δεξιότητες των παιδιών με αυτισμό (Golt & Kana, 2022).

Κατά τη δεκαετία του 1940, οι ψυχίατροι και οι ψυχαναλυτές ισχυρίζονταν ότι ένας τρόπος εκδήλωσης της παιδικής σχιζοφρένειας ήταν τα αυτιστικά χαρακτηριστικά συμπεριφοράς. Παρόλα αυτά, ο Kanner και ο Asperger πρόσεξαν να μην ταυτίσουν τις διαταραχές των περιστατικών που μελετούσαν με την παιδική σχιζοφρένεια και τις νοητικές αναπηρίες. Η λανθασμένη διάγνωση ήταν ένα συχνό φαινόμενο με τους κλινικούς πολλές φορές να διαγιγνώσκουν άτομα με αυτισμό με νοητική αναπηρία ή και το αντίστροφο (Mintz, 2017). Στο DSM-I (1952) και DSM-II (1968), η παιδική σχιζοφρένεια περιελάμβανε τον αυτισμό στην συμπτωματολογία της (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

Τις δεκαετίες 1950 και 1960, η σύνδεση του αυτισμού με την παιδική σχιζοφρένεια είχε σαν αποτέλεσμα την ανάδειξη ενός βαθύτερου αιτίου, δηλαδή της διαταραγμένης σχέσης γονέα-παιδιού, που προκαλεί τον αυτισμό (Mintz, 2017). Ο Bruno Bettelheim κατείχε σημαντικό ρόλο στο να γίνει γνωστότερη η θεωρία «μητέρα - ψυγείο», κατά την οποία ο γονέας είναι τόσο ψυχολογικά απόμακρος που δημιουργεί αυτισμό στο παιδί του (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

Κατά την διάρκεια των δεκαετιών 1960 και 1970, τα επιστημονικά δεδομένα γίνονταν ολοένα και περισσότερα οδηγώντας στην εξάλειψη των ψυχογενών θεωριών για τον αυτισμό και υποδεικνύοντας την νευροβιολογική του φύση. Ωστόσο, ο αυτισμός αναγράφηκε ως διακριτή έννοια, μόλις το 1980, στην τρίτη έκδοση του DSM (Mintz, 2017). Είναι επιτακτικό να αναφερθεί η συμβολή της Lorna Wing στη θεμελίωση του σύγχρονου ορισμού για τον αυτισμό ως φάσμα και στην διάκρισή του από την νοητική υστέρηση. Η Wing συνετέλεσε στην καθιέρωση του τρίπτυχου συμπτωμάτων (κοινωνικότητα, επικοινωνία, επαναλαμβανόμενες και στερεότυπες συμπεριφορές) (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Το 1981 ήταν η πρώτη που, ύστερα από μελέτη των περιστατικών του Kanner και του Asperger, διαπίστωσε ότι οι εκάστοτε ασθενείς ανήκαν στο ίδιο φάσμα (Golt & Kana, 2022 ; Jackman & Zwaigenbaum, 2023).

Το 1994, το DSM-IV αναφέρθηκε στον αυτισμό ως έναν από τους πέντε υποτύπους μίας ομάδας διαταραχών, των ΔΑΔ. Οι υπόλοιποι τέσσερις υπότυποι είναι:

1. Διαταραχή Asperger
2. Παιδική Αποδιοργανωτική Διαταραχή
3. Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή - Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς
4. Σύνδρομο Rett

Πλέον, το DSM-V (2013) εντάσσει και τους πέντε υποτύπους των ΔΑΔ σε μία κατηγορία, την «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος». Έχει βρεθεί ότι το σύνδρομο Rett είναι μια γενετική διαταραχή και συνεπώς έχει καταργηθεί από το φάσμα (Hodges et al., 2020).

1.4 Αιτιολογία

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να εξακριβωθεί η αιτιολογία της ΔΑΦ. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε έναν συνδυασμό τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων (Yoon et al., 2020). Ως περιβαλλοντικοί παράγοντες ορίζονται οι προγεννητικοί, περιγεννητικοί και μεταγεννητικοί παράγοντες (Hodges et al., 2020).

1.4.1 Γενετικοί παράγοντες

Τα αδέρφια των ατόμων με ΔΑΦ έχουν περισσότερες πιθανότητες να πάρουν κι αυτά την ίδια διάγνωση (Hodges et al., 2020). Όταν πρόκειται για μονοζυγωτικά δίδυμα, η εμφάνιση ΔΑΦ ανέρχεται στο 92%, το οποίο απέχει σημαντικά από το 10% των διζυγωτικών διδύμων (Yoon et al., 2020). Υπάρχουν διάφορα γενετικά σύνδρομα που μπορούν να προκαλέσουν ΔΑΦ. Κάποια από αυτά είναι το σύνδρομο Εύθραυστου Χ (Fragile X), προκαλούμενο από μεταλλάξεις στο γονίδιο FMR1, με το 60% των ασθενών να εμφανίζει ΔΑΦ. Ένα ακόμα τέτοιο σύνδρομο είναι το σύνδρομο Rett, το οποίο δημιουργείται από μεταλλάξεις στο MECP2 και ασθενείς στο 61% συνδέονται με την ΔΑΦ (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

Οι γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΔΑΦ ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, τις de novo και τις κληρονομικές. Ο μεγαλύτερος αριθμός μεταλλάξεων είναι οι de novo, οι οποίες παρατηρούνται για πρώτη φορά στο άτομο που γεννιέται και δεν σχετίζονται με κληρονομικότητα. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η συμβολή των κληρονομικών μεταλλάξεων στην ανάπτυξη της ΔΑΦ (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.4.2 Γονικοί παράγοντες

Παράγοντα κινδύνου για την ΔΑΦ αποτελεί η μεγάλη ηλικία των γονέων. Έχει παρατηρηθεί ότι όταν η μητέρα είναι μεταξύ 25 και 29 ετών, το παιδί έχει περισσότερες πιθανότητες να γεννηθεί με ΔΑΦ από ό,τι αν ήταν κάτω των 20 ετών. Έρευνες έχουν δείξει ότι το παιδί κινδυνεύει να είναι στο φάσμα του αυτισμού όταν ο πατέρας είναι 30 ετών και ιδιαίτερα μετά τα 50 (Yoon et al., 2020).

1.4.3 Προγεννητικοί παράγοντες

Οι λοιμώξεις από ιούς συμβάλλουν στην δημιουργία αυτισμού. Παραδείγματα τέτοιων λοιμώξεων είναι η ερυθρά και ο κυτταρομεγαλοϊός. Υπάρχουν επίσης φάρμακα, τα οποία θέτουν το έμβρυο σε κίνδυνο για ΔΑΦ σε περίπτωση που ληφθούν από την μητέρα. Ορισμένα από αυτά είναι το αντιεπιληπτικό βαλπροϊκό οξύ, η θαλιδομίδη και τα αντικαταθλιπτικά. Η χρήση ή η κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει στο εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο, το οποίο με τη σειρά του να έχει σαν συνέπεια την εμφάνιση αυτισμού. Συμπληρωματικά, πιστεύεται ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D και φυλλικού οξέος

συνδέονται άμεσα με την ΔΑΦ. Τέλος, ο υποθυρεοειδισμός, η παχυσαρκία και ο διαβήτης της μητέρας συντελούν αρνητικά αυξάνοντας την πιθανότητα γέννησης ενός παιδιού στο φάσμα (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.4.4 Περιγεννητικοί παράγοντες

Η προωρότητα είναι ένας βασικός παράγοντας εκδήλωσης ΔΑΦ. Ο τοκετός μπορεί να είναι είτε πολύ πρόωρος (ηλικία κάτω των 32 εβδομάδων) είτε εξαιρετικά πρόωρος (ηλικία κάτω των 27 ή 28 εβδομάδων). Οι περιγεννητικές ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να καταλήξουν σε εγκεφαλική βλάβη, η οποία αποτελεί κίνδυνο για δημιουργία ΔΑΦ. Το ενδεχόμενο να διαγνωστεί με ΔΑΦ το νεογνό αυξάνεται κατά πολύ με μία νεογνική εγκεφαλοπάθεια (π.χ. από περιγεννητική ασφυξία). Καταλήγοντας, το τραύμα τοκετού, η ισχαιμία και η υποξία είναι επιπλοκές που έχουν υψηλό ποσοστό συσχέτισης με την ΔΑΦ. Ομοίως, αν και όχι σε τόσο υψηλό ποσοστό, συσχετίζεται και η καισαρική τομή (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.4.5 Μεταγεννητικοί παράγοντες

Οι μεταγεννητικές λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (π.χ. εγκεφαλίτιδα από απλό έρπητα, κυτταρομεγαλοϊό, τοξόπλασμα), όπως και η επιληψία πρώιμης έναρξης συνδέονται με την ΔΑΦ (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.4.6 Άλλοι παράγοντες

Οι διαταραχές του μεταβολισμού και της μιτοχονδριακής λειτουργίας είναι παράμετροι που συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην πρόκληση ΔΑΦ (Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021). Θα γίνει εκτενής αναφορά στα επόμενα κεφάλαια. Το παιδί δεν διατρέχει κίνδυνο να βρίσκεται στο φάσμα από τα παιδικά εμβόλια, το κάπνισμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.5 Διαγνωστικά κριτήρια

Η American Psychiatric Association (APA) δημοσιεύει την πέμπτη έκδοση του DSM με γνώμονα την διατήρηση της διαγνωστικής ευαισθησίας και την ενίσχυση της διαγνωστικής ειδικότητας (Wiggins et al., 2019).

Οι τομείς στους οποίους εστιάζει το DSM-IV είναι: διαταραγμένη κοινωνική επικοινωνία, διαταραγμένη κοινωνική αλληλεπίδραση και περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Το ανανεωμένο DSM-V μετατρέπει την παραπάνω τριάδα σε δυάδα, δηλαδή 1) διαταραγμένη κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση και 2) περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Lord & Bishop, 2015).

Πίνακας 1.5: Διαγνωστικά κριτήρια DSM-V για την ΔΑΦ (299.00) (American Psychiatric Association, 2013)

A. Επίμονες διαταραχές της κοινωνικής επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης παρούσες σε πολλαπλά πλαίσια, όπως εκδηλώνονται με τα επακόλουθα, επί του παρόντος ή εκ του ιστορικού (τα παραδείγματα είναι ενδεικτικά):
1. Διαταραχές στην κοινωνική-συναισθηματική αμοιβαιότητα που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από ασυνήθιστη κοινωνική προσέγγιση και αποτυχία να έχει μια τυπική με εναλλαγές συνομιλία έως μειωμένο μοίρασμα ενδιαφερόντων ή συναισθημάτων έως αποτυχία έναρξης ή ανταπόκρισης σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.
2. Διαταραχές σε μη λεκτικές επικοινωνιακές συμπεριφορές που χρησιμεύουν στην κοινωνική αλληλεπίδραση που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από φτωχή ολοκλήρωση λεκτικής και μη λεκτικής επικοινωνία έως ανωμαλίες στην βλεμματική επαφή και τη γλώσσα του σώματος ή ελλείμματα στην κατανόηση και τη χρήση χειρονομιών έως πλήρη έλλειψη εκφράσεων προσώπου και μη λεκτικής επικοινωνίας.
3. Διαταραχές στην ανάπτυξη, διατήρηση και κατανόηση σχέσεων που κυμαίνονται, για παράδειγμα, από δυσκολίες προσαρμογής της συμπεριφοράς

ώστε να ταιριάζουν σε διάφορα κοινωνικά πλαίσια έως δυσκολίες στο να μοιράζεται το φανταστικό παιχνίδι ή να κάνει φίλους έως την απουσία ενδιαφέροντος για συνομηλίκους.
Καθορίστε την παρούσα βαρύτητα: Η σοβαρότητα βασίζεται στα προβλήματα κοινωνικής επικοινωνίας και στα περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς. Για κάθε κριτήριο, η σοβαρότητα περιγράφεται σε 3 επίπεδα: Επίπεδο 3 – απαιτεί πολύ ουσιαστική υποστήριξη, Επίπεδο 2 – Απαιτεί ουσιαστική υποστήριξη και Επίπεδο 1 – απαιτεί υποστήριξη.
B. Περιορισμένα, επαναληπτικά πρότυπα συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων, όπως εκδηλώνονται με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα, επί του παρόντος ή εκ του ιστορικού (τα παραδείγματα είναι ενδεικτικά):
1. Στερεότυπες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις, χρήση αντικειμένων ή λόγου (π.χ., απλά κινητικά στερεότυπα, σειροθέτηση παιχνιδιών ή περιστροφή αντικειμένων, ηχολαλία, ιδιόρρυθμες φράσεις).
2. Επιμονή στην ομοιότητα, άκαμπτη προσκόλληση σε ρουτίνες ή τελετουργικά πρότυπα λεκτικής ή μη λεκτικής συμπεριφοράς (π.χ., πολύ έντονη δυσφορία σε μικρές αλλαγές, δυσκολίες με μεταβάσεις, άκαμπτα μοτίβα σκέψης, τελετουργίες χαιρετισμού, ανάγκη να ακολουθήσει την ίδια διαδρομή ή να τρώει το ίδιο φαγητό κάθε μέρα).
3. Ιδιαίτερα περιορισμένα, στερεότυπα ενδιαφέροντα με παθολογική ένταση ή εστίαση (π.χ., έντονη προσκόλληση ή ενασχόληση με ασυνήθιστα αντικείμενα, υπερβολικά περιορισμένα ή επίμονα ενδιαφέροντα).
4. Υπέρ/υποαπαντητικότητα σε αισθητηριακά ερεθίσματα ή ασυνήθιστο ενδιαφέρον για αισθητηριακές πτυχές του περιβάλλοντος (π.χ., εμφανής αδιαφορία για τον πόνο/θερμοκρασία, δυσμενή απόκριση σε συγκεκριμένους ήχους ή υφές, υπερβολική αναζήτηση για την μυρωδιά ή το άγγιγμα αντικειμένων, έντονο οπτικό ενδιαφέρον για φώτα ή κίνηση).
Καθορίστε την παρούσα βαρύτητα:

Η σοβαρότητα βασίζεται στα προβλήματα κοινωνικής επικοινωνίας και στα περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς. Για κάθε κριτήριο, η σοβαρότητα περιγράφεται σε 3 επίπεδα: Επίπεδο 3 – απαιτεί πολύ ουσιαστική υποστήριξη, Επίπεδο 2 – Απαιτεί ουσιαστική υποστήριξη και Επίπεδο 1 – απαιτεί υποστήριξη.
Γ. Τα συμπτώματα είναι παρόντα από την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο (μπορεί να μην είναι πλήρως εμφανή έως ότου οι κοινωνικές απαιτήσεις ξεπεράσουν τις μειωμένες ικανότητες, ή μπορεί να καλύπτονται από εκμαθημένες στρατηγικές στη μετέπειτα ζωή).
Δ. Τα συμπτώματα προκαλούν κλινικά σημαντική έκπτωση στο κοινωνικό, επαγγελματικό ή άλλο βασικό πεδίο της τρέχουσας λειτουργικότητας.
Ε. Οι διαταραχές δεν εξηγούνται επαρκέστερα ως νοητική υστέρηση (νοητική αναπτυξιακή διαταραχή) ή ως γενικευμένη αναπτυξιακή διαταραχή. Η νοητική υστέρηση και η διαταραχή αυτιστικού φάσματος συχνά συνυπάρχουν. Για να γίνουν διαγνώσεις συννοσηρότητας διαταραχής αυτιστικού φάσματος και νοητικής υστέρησης, η κοινωνική επικοινωνία θα πρέπει να είναι χαμηλότερη από την αναμενόμενη για το γενικό αναπτυξιακό επίπεδο.
Καθορίστε εάν: Με ή χωρίς συνοδό νοητική έκπτωση Με ή χωρίς συνοδό γλωσσική διαταραχή Σχετίζεται με γνωστή ιατρική ή γενετική κατάσταση ή περιβαλλοντικό παράγοντα Σχετίζεται με άλλη νευροαναπτυξιακή, ψυχιατρική ή συμπεριφορική διαταραχή Με κατατονία

1.6 Κλινική εικόνα

Η ΔΑΦ εμπεριέχει μία σειρά δυσκολιών στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση σε συνδυασμό με επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και περιορισμένα ενδιαφέροντα. Ένα επιπρόσθετο σύμπτωμα είναι οι γλωσσικές διαταραχές, οι οποίες όμως δεν χρειάζονται για τη διάγνωση (Chen et al., 2015). Οι δυσκολίες αυτές ποικίλουν σε κάθε άτομο, τόσο σε

ποσότητα όσο και ποιότητα και είναι μερικώς αλληλοεξαρτώμενες με την λειτουργικότητα και την ηλικία του ατόμου (Bohlander et al., 2012).

1.6.1 Κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση

Τα παιδιά στο φάσμα έρχονται αντιμέτωπα με προβλήματα στην καθημερινότητά τους λόγω των επηρεασμένων κοινωνικών δεξιοτήτων. Επηρεάζεται αισθητά η βλεμματική επαφή, το κοινωνικό χαμόγελο, η κατανόηση και η χρήση εξωλεκτικής επικοινωνίας, όπως οι χειρονομίες και οι εκφράσεις του προσώπου (Bohlander et al., 2012). Η σύναψη κοινωνικών σχέσεων που ενέχουν αμοιβαιότητα δεν θεωρείται δυνατό σημείο των παιδιών με ΔΑΦ. Για αυτό το λόγο, επιλέγουν να αποφεύγουν τους υπόλοιπους ανθρώπους και προτιμούν να περνάνε χρόνο μόνο τους (Roth & Worthington, 2016). Συμπληρωματικά, δεν ξεκινούν να αλληλεπιδρούν με άλλους και δεν συμμετέχουν σε συνομιλίες με εναλλαγή ακροατή και ομιλητή. Ως αποτέλεσμα, παρεμποδίζονται από το να δημιουργήσουν και να διατηρήσουν φιλικές σχέσεις (Bohlander et al., 2012). Αδυνατούν να δώσουν μια πιο αφηρημένη έννοια στο παιχνίδι και δεν κατορθώνουν να κατακτήσουν τη συμβολική του μορφή. Είναι αξιοπαρατήρητο ότι εμφανίζουν ανικανότητα προσήλωσης του βλέμματος στο ίδιο αντικείμενο με ένα άλλο άτομο (από κοινού προσοχή) και δεν εκδηλώνουν ενδιαφέρον να μάθουν για τον κόσμο. Ένας άλλος τομέας, ο οποίος επηρεάζεται είναι αυτός των συναισθημάτων. Δυσκολεύονται όχι μόνο να αντιληφθούν τα συναισθήματα των άλλων και να εκφράσουν τα δικά τους, αλλά και στερούνται ενσυναίσθησης (Roth & Worthington, 2016).

1.6.2 Γλώσσα

Τα λεκτικά παιδιά με ΔΑΦ χρησιμοποιούν συχνά γλώσσα που δεν αρμόζει στην περίσταση. Συνήθως ο προφορικός λόγος είναι αυτός που «πλήττεται» προξενώντας δυσκολίες στην κατανόηση και την έκφραση. Η αντιστροφή αντωνυμιών και η χρήση ουσιαστικών για να αναφερθούν στο άτομό τους είναι γνωρίσματα, τα οποία συναντώνται συχνά στα παιδιά με ΔΑΦ. Επίσης, μπορεί να αποτυγχάνουν στην κατανόηση της ανάγνωσης, όμως η καταγραφική μνήμη που διαθέτουν τους επιτρέπει την μεγαλόφωνη ανάγνωση κειμένων μεγάλου μήκους. Υπάρχουν αρκετά παιδιά στο φάσμα με υπερλεξία,

τα οποία καταφέρνουν να διαβάσουν μία λέξη παρά την αργά ανεπτυγμένη ή διαταραγμένη γλώσσα. Ο λόγος των παιδιών με ΔΑΦ είναι αρκετά εκτεταμένος σε διάρκεια και με παύσεις, γεγονός που καταδεικνύει την παρουσία διαταραχής στην προσωδία. Αναφέρονται κάποια επιπλέον χαρακτηριστικά: η φωνή τους είναι μονότονη, παρεμβάλλουν τραγούδια στην ομιλία τους, «κολλάνε» με ήχους ή ακολουθίες ήχων και τους επαναλαμβάνουν. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ηχολαλία μπορεί να έχει όφελος στην επικοινωνία για το παιδί καθώς μέσω αυτής έχει την δυνατότητα να μεταδώσει τις ανάγκες του. Κατά συνέπεια, είναι προτιμότερο να μην θεωρείται χαρακτηριστικό που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης (Roth & Worthington, 2016).

1.6.3 Επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και περιορισμένα ενδιαφέροντα

Στη ΔΑΦ είναι συχνές οι ιδιόρρυθμες κινήσεις, όπως το χτύπημα των χεριών και το κούνημα του σώματος μπρος-πίσω, οι οποίες αποσκοπούν στην αυτορρύθμιση. Τα παιδιά στο φάσμα έχουν την τάση να επιτίθενται τόσο στον εαυτό τους όσο και στους άλλους (Roth & Worthington, 2016). Επίσης, έχουν την ανάγκη για ακολουθία ρουτινών που πιθανόν πηγάζει από την επίμονη αντίσταση στις αλλαγές (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Η προσοχή τους είναι διαταραγμένη και δεν μετακινείται εύκολα, πόσο μάλλον όταν αυτό είναι απαραίτητο να γίνει ταχύτατα. Είναι σύνηθες τα παιδιά με ΔΑΦ να επικεντρώνουν την προσοχή τους σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα αψηφώντας το υπόλοιπο περιβάλλον (υπερ-επιλεκτική προσοχή) (Roth & Worthington, 2016). Ακόμη, εμφανίζουν υπό/υπερευαισθησία σε ήχους, αφή, γεύσεις, μυρωδιές, φώτα, θερμοκρασία ή πόνο (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Επιλέγουν να τρέφονται με περιορισμένο αριθμό τροφών της αρεσκείας τους ή σε μερικές περιπτώσεις με μη βρώσιμα αντικείμενα, κάτι το οποίο είναι γνωστό ως διαταραχή *pica*. Αδυνατούν να επεξεργαστούν παραπάνω από ένα αισθητηριακό ερέθισμα παράλληλα και παρουσιάζουν προβλήματα στην γενίκευση δεξιοτήτων σε όλα τα περιβάλλοντα (Roth & Worthington, 2016).

1.7 Συννοσηρότητα

Συννοσηρότητα ονομάζεται η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων διαταραχών στο άτομο (Matson & Nebel-Schwalm, 2007). Τα συμπτώματα της συνοδής διαταραχής επακολουθούν

αυτά της κύριας και διακρίνονται από αυτή (Mannion & Leader, 2013). Η καθημερινή ζωή των ατόμων με ΔΑΦ επιδεινώνεται από τις συνοδευτικές διαταραχές που προστίθενται στην ήδη υπάρχουσα συμπτωματολογία της (Khachadourian et al., 2023).

Οι Lundström et al. (2015) ύστερα από έρευνα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι περίπου το 50% των ατόμων με ΔΑΦ είχαν τέσσερις ή περισσότερες συννοσηρότητες. Η άτυπη εκδήλωση των συνοδών συμπτωμάτων στη ΔΑΦ δυσχεραίνει την ταυτοποίησή τους. Η ηλικία στην οποία γίνονται φανερές οι συννοσηρότητες είναι η πρώιμη παιδική ηλικία πριν ακόμη το παιδί ενταχθεί στην σχολική κοινότητα (Casanova et al., 2020). Κάποιες από τις πιο κοινές είναι οι διαταραχές ύπνου και συμπεριφοράς, τα προβλήματα σίτισης, η επιληψία, η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), οι αγχώδεις διαταραχές, τα τικ και ο τραυλισμός. Στη συνέχεια, αναλύονται ορισμένες από αυτές τις καταστάσεις, παρέχοντας μια πιο σαφή εικόνα για το πώς μπορούν να επηρεάσουν τα άτομα με αυτισμό (Βογινδρούκας κ.ά., 2023).

1.7.1 Επιληψία

Μία νευρολογική κατάσταση που μπορεί να συνυπάρξει με την ΔΑΦ είναι η επιληψία. Έρευνες έδειξαν ότι η επιληψία μπορεί να ξεκινήσει στην πρώιμη παιδική ηλικία και την εφηβεία, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορεί να κάνει την εμφάνισή της όταν το άτομο είναι πλέον ενήλικο. Τα ποσοστά των ατόμων που εμφανίζουν επιληψία είναι υψηλότερα κατά την εφηβεία ή την προσχολική ηλικία. Είναι σύνηθες η επιληψία να παραμένει στην ενήλικη ζωή των ατόμων με ΔΑΦ αναγκάζοντάς τα να αφιερώνουν αρκετό χρόνο και χρήματα στην περίθαλψή τους (Liu et al., 2022).

Αν και εμφανίζεται ανεξαρτήτως νοητικής ικανότητας του ατόμου, η επιληψία σε συνδυασμό με την ΔΑΦ σχετίζεται άμεσα με την νοητική υστέρηση. Ένα παιδί με νοητική υστέρηση που έχει διαγνωστεί στο φάσμα κινδυνεύει να υποστεί επιληπτικές κρίσεις. Αντιστοίχως, ένα παιδί με επιληψία στην πρώιμη παιδική ηλικία και για την ακρίβεια, με βρεφικούς σπασμούς κινδυνεύει να αναπτύξει αυτισμό (Tuchman, 2017).

Οι Turk et al. (2009) συγκρίνοντας παιδιά στο φάσμα με και χωρίς επιληψία, διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης του αυτισμού ενδεχομένως οφείλεται στην ύπαρξη επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες κάνουν τον αυτισμό μη ορατό. Πέραν αυτού, υπάρχει και

το ενδεχόμενο ο αυτισμός να αναπτύχθηκε στο παιδί μεταγενέστερα. Η ομάδα με ΔΑΦ είχε μεγαλύτερη διάρκεια οπτικής επαφής σε σύγκριση με την ομάδα της ΔΑΦ και επιληψίας.

Η συννοσηρότητα ΔΑΦ και επιληψίας μπορεί να προκύπτει από κοινούς παθολογικούς παράγοντες, όμως υπάρχει και η περίπτωση η επιληψία να προκαλέσει βλάβες που θα καταλήξουν σε ΔΑΦ (Liu et al., 2022 ; Strasser et al, 2018). Η ταυτόχρονη εμφάνιση ΔΑΦ και επιληψίας καθιστούν το άτομο ανίκανο να ανταποκριθεί στις ανάγκες της καθημερινότητας, όσον αφορά στις φυσικές λειτουργίες του οργανισμού, στην κινητικότητα, κοινωνικότητα και συμπεριφορά (Mannion & Leader, 2013).

Άλλες νευρολογικές καταστάσεις πέραν της επιληψίας που συνδέονται με τον αυτισμό είναι η εγκεφαλική παράλυση, η μακροκεφαλία, ο υδροκέφαλος, οι ημικρανίες, οι πονοκέφαλοι και οι συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού συστήματος (Al-Beltagi, 2021 ; Kielinen et al., 2004).

1.7.2 Διαταραχές ύπνου

Η νυχτερινή αφύπνιση, οι λιγότερες ώρες ύπνου και η καθυστέρηση μετάβασης από το στάδιο της εγρήγορσης στο στάδιο του ύπνου αποτελούν κάποιες από τις συνηθέστερες διαταραχές ύπνου των παιδιών με ΔΑΦ. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι συχνά δυσκολεύονται να αποκοιμηθούν και αντιστέκονται στον ύπνο με αποτέλεσμα να νυστάζουν κατά τη διάρκεια της ημέρας (Chen et al., 2021).

Υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων της ΔΑΦ και των διαταραχών ύπνου. Ειδικότερα, οι διαταραχές αυτές έχουν αρνητικό αντίκτυπο στα συμπτώματα, αλλά και τα συμπτώματα στον ύπνο (Chen et al., 2021). Η καθημερινή λειτουργικότητα είναι ένας τομέας που επηρεάζεται στα παιδιά με ΔΑΦ και προβλήματα ύπνου, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την συμπεριφορά, τη μάθηση, τη μνήμη και τις γνωστικές λειτουργίες. Ακόμη, μπορούν να προκληθούν «αναταραχές» στη συναισθηματική σταθερότητα, όπως επιθετικότητα, οξυθυμία κ.ά. (Chen et al., 2021).

Ο επιπολασμός των διαταραχών ύπνου στα άτομα με ΔΑΦ κυμαίνεται περίπου στο 80% (Al-Beltagi, 2021). Η πιο συχνή αιτία των διαταραχών αυτών στα παιδιά, είτε τυπικής

ανάπτυξης είτε στο φάσμα, είναι η συμπεριφορική αϋπνία (Chen et al., 2021). Ένα βασικό αίτιο εμφάνισης των διαταραχών ύπνου είναι η δυσλειτουργία στη ρύθμιση της μελατονίνης. Με την ομαλή παραγωγή των νευροδιαβιβαστών μελατονίνη, σεροτονίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ εξασφαλίζεται ένας ολοκληρωμένος κύκλος ύπνου και οποιαδήποτε παρεμβολή στην διαδικασία αυτή μπορεί να προσβάλλει την λειτουργία του (Devnani & Hegde, 2015). Κάποιοι άλλοι παράγοντες είναι τα γαστρεντερικά προβλήματα, οι επιληπτικές κρίσεις, το μη ποιοτικό περιβάλλον ύπνου, η υπνική άπνοια και οι παρενέργειες φαρμάκων που χορηγούνται για την διαχείριση της συμπτωματολογίας της ΔΑΦ (Al-Beltagi, 2021).

Η θεραπεία των διαταραχών ύπνου είναι αρχικά μη φαρμακευτική, δηλαδή συμπεριφορική και αν δεν επιφέρει θετικά αποτελέσματα, τότε μπορεί να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή, όπως συμπληρώματα μελατονίνης. Τέλος, οι τροποποιήσεις στο περιβάλλον όπου κοιμάται το παιδί, όπως η διατήρηση μιας καλής θερμοκρασίας δωματίου ή η εξάλειψη θορύβων, είναι απολύτως αναγκαίες (Devnani & Hegde, 2015).

1.7.3 Προβλήματα σίτισης

Δεν νοείται ολοκληρωμένη ανάπτυξη ενός παιδιού δίχως την σωστή σίτισή του (Adams, 2022). Οι διαταραχές σίτισης συνυπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό με τον αυτισμό, φέρνοντας το παιδί αντιμέτωπο με πληθώρα δυσκολιών, π.χ. υποσιτισμό, καθυστέρηση ανάπτυξης, προβλήματα στην κοινωνικότητα και χαμηλές επιδόσεις στο σχολείο (Leader et al., 2020).

Τα βασικά συμπτώματα των παιδιών στο φάσμα με διαταραχές σίτισης είναι η τροφική επιλεκτικότητα, η μειωμένη ικανότητα του ατόμου να σιτίζεται αυτόνομα, η μεγάλη χρονική διάρκεια σίτισης και το μικρό εύρος τροφών που δεν τους προσφέρει τις απαραίτητες βιταμίνες και μέταλλα (Adams, 2022 ; Leader et al., 2020). Ορισμένες από τις προαναφερθείσες διαταραχές συνεχίζονται σε όλη την παιδική ηλικία, όμως μπορεί να επιμείνουν καθόλη την διάρκεια της ζωής (Adams, 2022).

Ένα ξεχωριστό γνώρισμα των παιδιών αυτών είναι ότι επιλέγουν το φαγητό που θα καταναλώσουν με βάση το χρώμα, την γεύση και την υφή του. Είναι χαρακτηριστικό ότι τους αρέσει να τρώνε γλυκές ή υψηλές σε λίπος τροφές κι έτσι, έχουν τάση προς

παχυσαρκία. Τα προβλήματα στην κοινωνικότητα που προέρχονται από την ΔΑΦ αποτρέπουν τα παιδιά από το να τρώνε ταυτόχρονα με άλλα άτομα στον ίδιο χώρο (Leader et al., 2020).

Όταν οι κλινικοί αξιολογούν ή διενεργούν παρέμβαση σε ένα παιδί προσχολικής ηλικίας με ΔΑΦ, πολλές φορές παραβλέπουν τα προβλήματα στην σίτιση. Η βοήθεια των γονέων στην αντιμετώπιση των διαταραχών σίτισης είναι καθοριστική. Ορίζοντας κατάλληλους στόχους με την βοήθεια των κλινικών, κάνουν δυνατή μία καλύτερη και ασφαλέστερη σίτιση για το παιδί τους (Adams, 2022).

1.7.4 Διαταραχές συμπεριφοράς

Είναι αδιαμφισβήτητη η σύνδεση μεταξύ αυτισμού και διαταραχών συμπεριφοράς. Μία διαταραχή στην συμπεριφορά μπορεί να μην αφήνει τον αυτισμό να έρθει στην επιφάνεια. Η διαταραχή αυτή μπορεί να εκδηλωθεί σε όλα τα περιβάλλοντα όπου συναναστρέφεται το παιδί και σε όλες τις εκφάνσεις της καθημερινότητάς του. Η αδυναμία έκφρασης του πόνου και της ενόχλησης που προκύπτει από την γενικότερη διαταραχή στην επικοινωνία μπορεί να οδηγήσει τα παιδιά με ΔΑΦ να εκφράσουν το πρόβλημά τους μέσω ανάρμοστων συμπεριφορών (Casanova et al., 2020).

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την δημιουργία διαταραχών συμπεριφοράς είναι η ηλικία, το φύλο, η γλώσσα, οι γνωστικές λειτουργίες, οι προσαρμοστικές συμπεριφορές και η βαρύτητα των συμπτωμάτων της ΔΑΦ (Boonen et al., 2014). Όσον αφορά τον παράγοντα ηλικία, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ερευνών. Οι Matson et al. (2010) διαπίστωσαν ότι η συχνότητα των προβλημάτων στην συμπεριφορά φάνηκε να παραμένει αμετάβλητη σε παιδιά προσχολικής, σχολικής και εφηβικής ηλικίας. Αντιθέτως, οι Kanne & Mazurek (2011) βρήκαν υψηλότερα ποσοστά επιθετικής συμπεριφοράς σε παιδιά μικρότερης ηλικίας με ΔΑΦ. Επίσης, το φύλο παίζει σημαντικό ρόλο στις διαταραχές αυτές. Σε σύγκριση με τα κορίτσια, τα αγόρια εμφανίζουν περισσότερα εξωτερικευμένα προβλήματα συμπεριφοράς. Υπάρχουν χαρακτηριστικά των παιδιών στο φάσμα που μπορεί να «προδώσουν» την εμφάνιση διαταραχών συμπεριφοράς μελλοντικά και αυτά είναι το χαμηλό γνωστικό δυναμικό, η έλλειψη προσαρμοστικών συμπεριφορών και τα σοβαρού βαθμού συμπτώματα της ΔΑΦ. Αντικρουόμενα αποτελέσματα ερευνών υπάρχουν και για

την γλώσσα των παιδιών με ΔΑΦ. Ενώ έχει βρεθεί ότι η γλωσσική παραγωγή και κατανόηση συνδέονται αρνητικά με την διαταραγμένη συμπεριφορά (Boonen et al., 2014), οι Kanne & Mazurek (2011) εξακρίβωσαν ότι δεν υπάρχουν κοινά σημεία μεταξύ της προβληματικής συμπεριφοράς και των δυσχερειών στη γλώσσα.

Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί η επίδραση της συμπεριφοράς των γονέων απέναντι στο παιδί. Οι γονείς με τον τρόπο που ενεργούν είναι ικανοί να προκαλέσουν τόσο εσωτερικευμένα όσο και εξωτερικευμένα προβλήματα συμπεριφοράς στο παιδί τους. Παραδείγματα συμπεριφορών των γονέων που κάνουν το παιδί να στραφεί στον εαυτό του είναι έλεγχος σε υπερβολικό βαθμό και απότομη εναλλαγή από στοργή σε απομάκρυνση. Ο αυστηρός έλεγχος, η απότομη εναλλαγή από στοργή σε απομάκρυνση, η δημιουργία ενοχικών συναισθημάτων και η ελάχιστη θετική αλληλεπίδραση με το παιδί τους μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα συμπεριφοράς που να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στον περίγυρο. Όμως, υπάρχουν και πρότυπα γονέων, των οποίων οι υποστηρικτικές ενέργειες συμβάλλουν θετικά στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς των παιδιών (Boonen et al., 2014).

1.8 Αντιμετώπιση

Το κάθε άτομο με ΔΑΦ είναι διαφορετικό από τα υπόλοιπα με τις δικές του μοναδικές ικανότητες και αδυναμίες. Η αντιμετώπιση για την ΔΑΦ έχει επίκεντρο τις ανάγκες του ασθενή κι επιδιώκει ένα καλύτερο μέλλον για τον ίδιο και την οικογένειά του. Επισημαίνεται ότι τα φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται ως θεραπεία της ΔΑΦ αυτής καθαυτής, αλλά των συννοσηροτήτων της (Styles et al, 2020).

1.8.1 Πρώιμη Παρέμβαση

Η Πρώιμη Παρέμβαση (ΠΠ) προσφέρει οφέλη στην αποκατάσταση και μετέπειτα ζωή του παιδιού με ΔΑΦ. Η εξήγηση σε αυτό δίνεται από την νευροπλαστικότητα, κατά την οποία δημιουργούνται νέες νευρωνικές συνάψεις ως αποτέλεσμα μάθησης. Η μέγιστη δημιουργία νευρωνικών συνάψεων συντελείται τα πρώτα τρία χρόνια της ζωής. Η ΠΠ μπορεί να αξιοποιήσει αυτό το χρονικό διάστημα έτσι ώστε να διαμορφωθούν κατάλληλες συμπεριφορές που θα εξυπηρετούν το παιδί στην καθημερινότητά του. Η ηλικία των 12-18

μηνών χαρακτηρίζεται ως αρκετά κρίσιμη, καθώς τότε γίνονται συνήθως αντιληπτά τα συμπτώματα της ΔΑΦ παρότι είναι ήδη υπαρκτά. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, είναι επιτακτικό η ΠΠ να εφαρμόζεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και πιο κοντά στην περίοδο εμφάνισης των πρώιμων συμπτωμάτων ΔΑΦ. Η καθυστέρηση στην παρέμβαση αναλογεί σε δυσμενή αποτελέσματα όσον αφορά το νευρωνικό δίκτυο και την συμπεριφορά. Επομένως, κάθε χρονική στιγμή που χάνεται μπορεί να αποδειχθεί καταλυτική για το παιδί (Towle et al., 2020).

Η Εφαρμοσμένη Ανάλυση Συμπεριφοράς (ΕΑΣ), η οποία χρησιμοποιείται στην ΠΠ, βασίζεται στην παροχή κινήτρου με σκοπό να εκμαιεύσει θετικές συμπεριφορές και να ελαττώσει τις αρνητικές (Βογινδρούκας κ.ά., 2023). Μέσω αυτής, το παιδί μαθαίνει να είναι αυτόνομο ως προς την καθημερινή λειτουργικότητα και συνάμα στοχεύονται τα ελλείμματα στις κοινωνικές δεξιότητες, στην κοινωνική επικοινωνία και οι διαταραχές συμπεριφοράς (Kodak & Bergmann, 2020).

1.8.2 Διεπιστημονική ομάδα

Η διεπιστημονική ομάδα είναι ένα χρήσιμο «εργαλείο» που με τη σωστή αξιοποίησή του μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά την ποιότητα ζωής του παιδιού στο φάσμα (Strunk et al., 2017). Η συνεργασία πολλών και διαφορετικών κλινικών είναι βασική για την ολοκληρωμένη θεραπεία των παιδιών με ΔΑΦ. Αυτοί οι επαγγελματίες είναι ο παιδοψυχίατρος, ο παιδονευρολόγος, ο παιδοαναπτυξιολόγος, ο λογοθεραπευτής, ο φυσικοθεραπευτής, ο εργοθεραπευτής όταν υπάρχουν διαταραγμένες κινητικές δεξιότητες, ο διατροφολόγος όταν υπάρχουν διαταραχές σίτισης, ο ψυχολόγος και ο κοινωνικός λειτουργός (Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021 ; Adams, 2022 ; Strunk et al., 2017). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η οικογένεια, η οποία προσφέρει την βοήθειά της μέσω των γνώσεων σχετικά με το παιδί χάρη στην συνεχή αλληλεπίδραση μαζί του (Adams, 2022).

1.9 Πρόγνωση

Η πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με τη βαρύτητα της ΔΑΦ. Τα ήπια συμπτώματα και ο μέτριος προς υψηλός δείκτης νοημοσύνης ευνοούν την ευκολότερη ένταξη του ατόμου στην

κοινωνία. Έτσι, άτομα με αυτά τα στοιχεία είναι ικανά να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις των πλαισίων με τα οποία θα έρθουν σε επαφή, όπως το σχολικό πλαίσιο και αργότερα στη ζωή τους το εργασιακό. Τα άτομα αυτά συχνά εκμεταλλεύονται προς όφελός τους τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στη συμπεριφορά τους, όπως ενδιαφέρον για αντικείμενα και επίμονη προσκόλληση σε ρουτίνες. Υπάρχουν όμως και άτομα που παρουσιάζουν σοβαρής βαρύτητας συμπτώματα ΔΑΦ, τα οποία λόγω των δυσκολιών τους δεν επιτυγχάνουν να αναπτύξουν τις απαιτούμενες κοινωνικές δεξιότητες με αποτέλεσμα να παραμένουν αποστασιοποιημένα από τον περίγυρό τους (Styles et al, 2020).

Κεφάλαιο 2^ο: Μεταβολικές Διαταραχές

2.1 Ορισμός μεταβολισμού

Η λέξη μεταβολισμός προέρχεται από τα ελληνικά και σημαίνει «αλλαγή» (Englert & Rogers, 2016). Με τον όρο αυτό, περιγράφονται οι χημικές αντιδράσεις που εκτελούν τα κύτταρα των ζωντανών οργανισμών (DeBerardinis & Thompson, 2012). Η καλή κατάστασή του επιτρέπει στον οργανισμό να διατηρεί την ομοιόσταση, δηλαδή την εσωτερική του ισορροπία ανεξάρτητα από τα εξωτερικά ερεθίσματα (Englert & Rogers, 2016). Τα κύτταρα αντλούν ενέργεια από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) για να πραγματοποιούν τις αντιδράσεις και τα ένζυμα συνεισφέρουν στην διαδικασία κάνοντας τις ταχύτερες (Nielsen, 2017). Με άλλα λόγια, ο μεταβολισμός είναι η μετατροπή των θρεπτικών συστατικών, των οποίων η πρόσληψη γίνεται μέσω της τροφής, σε χημικά στοιχεία που θα συμμετάσχουν αργότερα στην σύνθεση μακρομορίων. Αυτά είναι η πρωτεΐνη, οι υδατάνθρακες, τα λίπη και τα νουκλεϊκά οξέα (Nielsen, 2017).

Οι μεταβολικές οδοί είναι τρεις, μία εκ των οποίων είναι ο αναβολισμός όπου συντελείται η σύνθεση των μακρομορίων. Ο καταβολισμός είναι μια άλλη οδός όπου λαμβάνει χώρα η διάσπαση μορίων με σκοπό την έκλυση ενέργειας. Υπάρχει και μια τρίτη οδός, η οποία φέρει την ευθύνη για την απομάκρυνση βλαβερών ουσιών που παράγονται κατά τις προηγούμενες διεργασίες (DeBerardinis & Thompson, 2012).

2.2 Ορισμός μεταβολικών διαταραχών

Οι μεταβολικές διαταραχές προκαλούνται από έλλειψη ενζύμου, των συμπαραγόντων του ή βιοχημικών μεταφορέων. Τα παραπάνω έχουν ως επίπτωση την απουσία ενός απαραίτητου για τις χημικές αντιδράσεις μεταβολίτη και την παραγωγή επιβλαβών στοιχείων για τον οργανισμό (Marcadante & Kliegman, 2020). Οι μεταβολικές διαταραχές έχουν γενετικό υπόβαθρο. Η εμφάνισή τους δεν εξαρτάται από την ηλικία και μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής του ατόμου. Παρουσιάζονται με ποικίλες εκδηλώσεις και προσβάλλουν περισσότερο το ΚΝΣ σε σχέση με τα υπόλοιπα οργανικά

συστήματα. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων κυμαίνεται από πολύ ήπια έως πολύ σοβαρή (Γώγου & Γώγου, 2019 ; Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021).

Οι μεταβολικές διαταραχές έχουν αρνητική επίδραση στο δέρμα, τα μάτια, την καρδιά, το ήπαρ, τον σπλήνα, τους νεφρούς και τα οστά. Προκαλούν ποικίλα προβλήματα, π.χ. σήψη, ηπατομεγαλία, δυσμορφίες, ίκτερο, μειωμένο βάρος και διατροφικές δυσκολίες. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, το ΚΝΣ επηρεάζεται ιδιαίτερα. Οι διαταραχές του έχουν τη μορφή σπασμών, υποτονίας, υπερτονίας ή δυστονίας, αταξίας, μυϊκής αδυναμίας, διαταραχών επιπέδου συνείδησης, ΔΑΦ, νοητικής υστέρησης και ψυχικών εκδηλώσεων. Επιπροσθέτως, μία χρόνια, μη εξελισσόμενη εγκεφαλοπάθεια μπορεί να αποτελέσει το σημείο εκκίνησης για την ανεύρεση μίας μεταβολικής διαταραχής (Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021).

Η καθυστερημένη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και μη αναστρέψιμες συνέπειες για το άτομο (Marcdante & Kliegman, 2020). Η αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών έγκειται στη λήψη ενός πλήρους ιστορικού, στην ενδελεχή εξέταση όλων των οργανικών συστημάτων και στην διεκπεραίωση εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων (Ζαφειρίου & Βαργιάμη, 2021).

Οι κατηγορίες στις οποίες διακρίνονται είναι πολυάριθμες, ωστόσο αυτές που θα αναλυθούν σε αυτό το κεφάλαιο είναι οι εξής: διαταραχές μεταβολισμού των αμινοξέων, διαταραχές μεταβολισμού των υδατανθράκων, διαταραχές μεταβολισμού των λιπών, διαταραχές μεταβολισμού ενέργειας, διαταραχές μεταβολισμού των οργανικών οξέων και βλεννοπολυσακχαριδώσεις.

2.3 Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων

2.3.1 Φαινυλκετονουρία

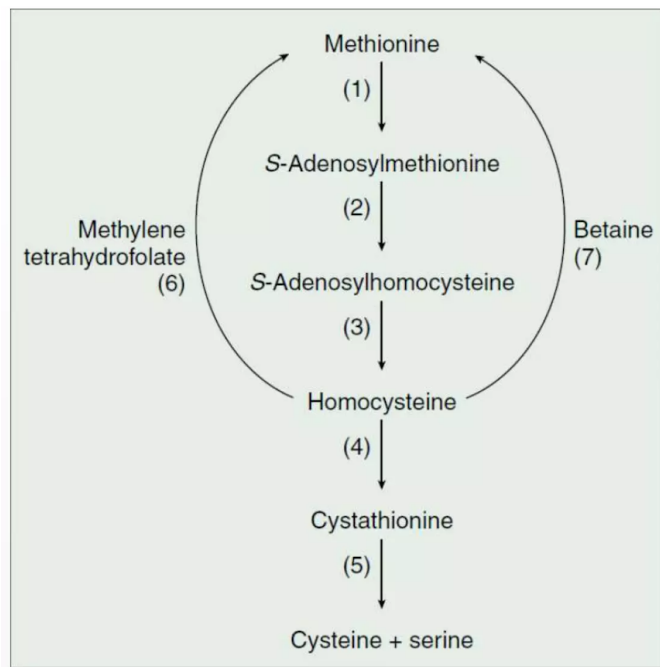
Η φαινυλκετονουρία (PKU) είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή. Το κύριο αίτιό της είναι η ανεπάρκεια του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, το οποίο έχει ως σκοπό την μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη. Έχει επιπολασμό 1 στα 10.000 άτομα (Lissauer & Clayden, 2012 ; Marcdante & Kliegman, 2020).

Αν και όταν γεννιούνται, τα παιδιά με PKU δεν διαφέρουν από τα τυπικής ανάπτυξης, παρουσιάζουν αναπτυξιακή καθυστέρηση κατά την διάρκεια του πρώτου έτους χωρίς έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία (Lissauer & Clayden, 2012 ; Marcdante & Kliegman, 2020). Η PKU μπορεί να είναι συχνότερη στα ξανθά παιδιά με γαλανά μάτια. Τα προσβεβλημένα παιδιά εμφανίζουν έκζεμα, σπασμούς και μια χαρακτηριστική μυρωδιά που παραπέμπει σε μούχλα. Ένα πλεονέκτημα των παιδιών αυτών είναι ότι είναι δυνατόν να ανιχνευτούν μέσω του εθνικού νεογνικού ανιχνευτικού προγράμματος (test Guthrie). Συνιστάται να ακολουθείται μία διατροφή μειωμένη σε επίπεδα φαινυλαλανίνης τόσο όσο να παραμένει επαρκής έτσι ώστε να διαπλάθεται μια ολόπλευρη ανάπτυξη. Ακόμη, είναι απαραίτητο τα επίπεδα φαινυλαλανίνης πλάσματος να ελέγχονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (Lissauer & Clayden, 2012).

Τέλος, αναφέρεται η μητρική PKU που είναι επικίνδυνη για το παιδί, καθώς μπορεί να προκαλέσει εμβρυικές εγκεφαλικές βλάβες, συγγενή καρδιοπάθεια ή μικροκεφαλία (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.3.2 Ομοκυστινουρία

Η ομοκυστινουρία είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή. Οφείλεται σε ανεπάρκεια της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης, η οποία είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για την μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε κυστεΐνη. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο προϊόν της μεθειονίνης που καταλήγει στην δημιουργία κυστεΐνης. Η έλλειψη της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση ομοκυστεΐνης στο αίμα που έχει ως διέξοδο τα ούρα. Μια άλλη επίπτωση της έλλειψης αυτής είναι η αυξημένη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, η οποία συσσωρεύεται κι αυτή στο αίμα. Έχει επιπολασμό 1 στα 200.000 παιδιά (Marcdante & Kliegman, 2020).



Εικόνα 2.3.2: Μεταβολισμός μεθειονίνης και ομοκυστεΐνης (Marcdante & Kliegman, 2020)

- Στο (4) η β-συνθετάση της κυσταθειονίνης.

Ενδεικτικά συμπτώματα της διαταραχής είναι τα λεπτά και μακριά δάχτυλα, ο προεξέχων θώρακας, η σκολίωση και η ραιβογονία, τα οποία ανήκουν στο σκελετικό σύστημα. Μια διαταραχή του οπτικού συστήματος είναι η μετακίνηση της θέσης (εκτοπία) του φακού. Κάποια ακόμη συμπτώματα είναι η ανεπαρκής θρέψη, η αναπτυξιακή καθυστέρηση, η προοδευτική ανάπτυξη μαθησιακών δυσκολιών, οι ψυχιατρικές νόσοι και οι σπασμοί. Επίσης, υπάρχει υψηλό ποσοστό κινδύνου για θρομβοεμβολή (Lissauer & Clayden, 2012 ; Marcdante & Kliegman, 2020). Περίπου το 50% των ασθενών επωφελείται από την πρόσληψη του συνενζύμου πυριδοξίνης. Αν η πυριδοξίνη δεν έχει την επιθυμητή δράση, οι ασθενείς ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε ποσότητα μεθειονίνης, με συμπληρώματα κυστεΐνης και με προσθήκη του παράγοντα επανμεθυλίωσης βεταΐνη (Lissauer & Clayden, 2012). Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς βοηθούνται από την χορήγηση B₁₂ και φυλλικού οξέος (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.3.3 Τυροσιναιμία

Η τυροσιναιμία τύπου I είναι μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλείται από ανεπάρκεια της υδρολάσης του ακετοξικού φουμαρυλίου. Η συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια και βλάβες στα νεφρικά σωληνάρια. Η θεραπεία που χρησιμοποιείται είναι η νιτισινόνη (NTBC), μία ουσία που παρεμποδίζει την λειτουργία ενός ενζύμου απαραίτητου για τον καταβολισμό της τυροσίνης. Εκτός από αυτό, μπορεί να φανεί χρήσιμη η δίαιτα με χαμηλή ποσότητα τυροσίνης και φαινυλαλανίνης (Lissauer & Clayden, 2012).

Η τυροσιναιμία I είναι μια απειλητική κατάσταση για την ζωή του παιδιού (Lissauer & Clayden, 2012). Οι τυροσιναιμίες τύπου II και III είναι επίσης αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές με την διαφορά ότι δεν έχουν την αντίστοιχη επιθετική πορεία. Η τύπου II οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου αμινοτρανσφεράση τυροσίνης. Η συμπτωματολογία της περιλαμβάνει παλαμιαία και πελματιαία υπερκεράτωση, κερατίτιδα και αναπτυξιακή καθυστέρηση (Marcdante & Kliegman, 2020 ; Russo et al., 2001). Ο τύπος III αποδίδεται σε ανεπάρκεια της 4-υδροξυφαινυλοπυρουβικής διοξυγενάσης. Υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα και νοητική ανεπάρκεια, χωρίς όμως να υπάρχει σταθερή κλινική εικόνα (Rüetschi et al., 2000).

2.3.4 Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου

Η νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου (MSUD) είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που οφείλεται σε ανεπάρκεια της αποκαρβοξυλάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τον μεταβολισμό των αμινοξέων λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη. Έχει συχνότητα 1/250.000 στον γενικό πληθυσμό (Marcdante & Kliegman, 2020).

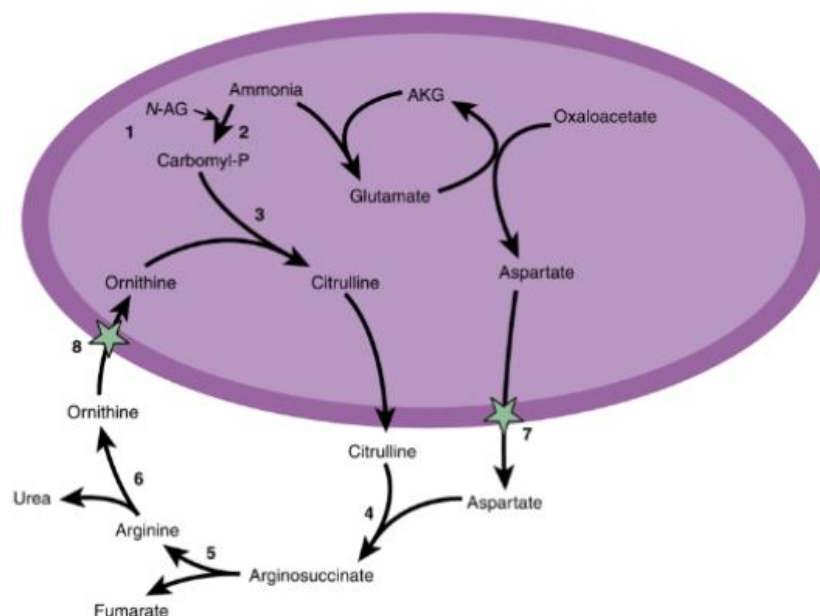
Η συμπτωματολογία κάνει την εμφάνισή της μέσα στον πρώτο μήνα αφού γεννηθεί το παιδί. Το πρωτεύον χαρακτηριστικό είναι η σοβαρή καταστολή του ΚΝΣ παράλληλα με εναλλαγές μεταξύ υποτονίας και υπερτονίας, οπισθότονο και σπασμούς, ενώ κάποια δευτερεύοντα είναι η ελλιπής θρέψη, οι έμετοι και η ταχεία αναπνοή. Είναι πιθανό τα ούρα να μυρίζουν σιρόπι σφενδάμου (Marcdante & Kliegman, 2020).

Οι εργαστηριακές εξετάσεις φανερώνουν την ύπαρξη υπογλυκαιμίας και μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η παρατήρηση υψηλών ποσοστών της λευκίνης

πλάσματος με χαμηλότερα ποσοστά αύξησης της ισοβαλίνης και της βαλίνης και η ανεύρεση περισευούμενης αλλοϊσολευκίνης στο πλάσμα καθορίζουν την τελική διάγνωση. Η διατροφή πλούσια σε θερμίδες και πρωτεΐνες με ελαττωμένη ποσότητα λευκίνης είναι μείζονος σημασίας. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί επίσης μία λύση για την αντιμετώπιση της MSUD (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.3.5 Διαταραχές αποβολής αμμωνίας

Η πρωτεΐνη που υπάρχει στον οργανισμό μας διασπάται σε αμινοξέα και στη συνέχεια, από αυτά τα αμινοξέα μπορεί να σχηματιστεί ξανά πρωτεΐνη (Schutz, 2011). Από τη διάσπαση των πρωτεϊνών παράγεται ποσότητα αμμωνίας που υπερβαίνει το κανονικό. Η αμμωνία αποβάλλεται από το σώμα μέσω του κύκλου της ουρίας, κατά τον οποίο μετατρέπεται σε ουρία στο ήπαρ (Matsumoto et al., 2019). Τον κύκλο συγκροτούν, μεταξύ άλλων πρωτεϊνών, πέντε ένζυμα: καρβαμυλοφωσφορική συνθετάση (CPS) I, αργινάση (ARG), αργινοσουκινική συνθετάση (ASS), αργινοσουκινική λυάση (ASL) και ορνιθίνη της τρανσκαρβαμυλάσης (OTC) (Morris Jr, 2002). Οι ανεπάρκειες στα τελευταία δύο, των οποίων και θα γίνει η περιγραφή, θεωρούνται από τις πιο κοινές στην Αμερική και έχουν συνήθως κακή πρόγνωση (Marcdante & Kliegman, 2020).



Εικόνα 2.3.5: Ο κύκλος της ουρίας (Marcdante & Kliegman, 2020)

Όταν διαταράσσεται αυτός ο κύκλος, το άτομο αποκτά υπεραμμοναιμία. Συμπτώματα αυτής της κατάστασης είναι η παθολογική στάση σώματος λόγω νευρολογικών αιτιών, το κώμα, η εμφάνιση λήθαργου, ανορεξίας, εμετού, υπεραερισμού (ή υποαερισμού), υποθερμίας, επιληπτικών κρίσεων και η δημιουργία εγκεφαλικού οιδήματος (Matsumoto et al., 2019). Παρόλο που έχει παρατηρηθεί ότι ο κύκλος της ουρίας σχετίζεται με κληρονομικές ανεπάρκειες ενζύμων, το screening test στο οποίο υποβάλλονται τα νεογνά δεν ενδείκνυται για την ανεύρεση των διαταραχών της (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η ανεπάρκεια της OTC συνδέεται με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα και δημιουργείται από απλή αντικατάσταση των νουκλεοτιδίων έως και ολόκληρη απαλοιφή του γονιδίου. Οι άρρενες απόγονοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από τη διαταραχή λόγω του γονότυπού τους (XY). Με άλλα λόγια, εφόσον η μητέρα φέρει το υπολειπόμενο γονίδιο, αυτό θα κληρονομηθεί στο αγόρι. Στον φαινότυπο των αγοριών παρατηρείται παντελής αδράνεια του ενζύμου OTC. Οι γεννήσεις αγοριών που έχουν κληρονομήσει αυτόν τον παράγοντα θα καταλήξουν συνήθως σε θάνατο κατά τη νεογνική περίοδο από κώμα ή εγκεφαλοπάθεια. Στις θήλεις απογόνους η διαταραχή εμφανίζεται με διαφορετικό τρόπο. Χάρη στον γονότυπό τους (XX) και στην αδρανοποίηση του X, τα κορίτσια θα είναι απλώς φορείς του παθολογικού γονιδίου. Τα περισσότερα κορίτσια τείνουν να έχουν φυσιολογικό φαινότυπο. Στις περιπτώσεις που αυτό δεν ισχύει, το ένζυμο OTC δεν αδρανοποιείται, αλλά υπολειτουργεί. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής τους. Αυτά περιλαμβάνουν εμετούς, λήθαργο, σπασμούς, αναπτυξιακή καθυστέρηση, ψυχώσεις ή επεισόδια σύγχυσης και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Είναι παροδικά και έχουν την τάση να επανεμφανίζονται. Τα εργαστηριακά ευρήματα στην ανεπάρκεια OTC υποδεικνύουν χαμηλές τιμές κιτρουλίνης και αργινίνης με ανεβασμένη την αλανίνη, το γλουταμινικό και το οροτικό οξύ (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η ανεπάρκεια ASL έχει αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Πραγματοποιώντας το νεογνικό screening test, γίνονται φανερά τα αυξημένα επίπεδα κιτρουλίνης, αλλά η επιβεβαίωση έρχεται με μια εξέταση ούρων, η οποία θα δείξει υψηλές συγκεντρώσεις αργινινοσουλφινικού οξέος (Marcdante & Kliegman, 2020).

Δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες κρίνεται απαραίτητη για την αντιμετώπιση των διαταραχών του κύκλου της ουρίας. Προσοχή πρέπει να δίνεται στις ποσότητες, έτσι ώστε να μην

υστερούν και τελικά παρεμποδίζουν την σύνθεση πρωτεϊνών. Στο άτομο γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης με σκοπό να σταματήσουν να διασπώνται οι ενδογενείς πρωτεΐνες. Όταν η αμμωνία βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση, ενδείκνυται αιμοδιάλυση ή αιμοδιήθηση για την αποβολή της. Το ίδιο εφαρμόζεται και στην περίπτωση που δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία. Όταν η αργινίνη δεν συντίθεται σωστά δημιουργεί πρόβλημα στον κύκλο της ουρίας. Έτσι, χορηγείται αργινίνη ή κιτρουλίνη με την προϋπόθεση να υπάρχει αργινάση. Η συνεχής λήψη φαινυλοβουτυρικού οξέος καταστέλλει την συσσώρευση αμμωνίας. Μια ελπιδοφόρα έκβαση, κυρίως για τα άρρενα παιδιά με σοβαρή ανεπάρκεια OTC, είναι η μεταμόσχευση ήπατος (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.4 Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων

2.4.1 Γαλακτοζαιμία

Η γαλακτοζαιμία είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου τρανσφεράση της 1-φωσφορικής ουριδυλο γαλακτόζης, του οποίου ο ρόλος είναι να μεταβολίζει την γαλακτόζη (Lissauer & Clayden, 2012).

Οι έμετοι, η σίτιση σε μη ικανοποιητικό βαθμό, ο ίκτερος, η ηπατομεγαλία και η ηπατική ανεπάρκεια επακολουθούν της κατανάλωσης τροφών με λακτόζη. Εξαιτίας αυτού, τέτοιες τροφές, όπως το μητρικό γάλα ή η βρεφική φόρμουλα, συνιστώνται να αποφεύγονται. Η δίαιτα ελεύθερης λακτόζης και γαλακτόζης είναι ιδανική για την συγκεκριμένη διαταραχή. Επιβάλλεται να τονιστεί η αναγκαιότητα της θεραπείας, ειδικά ο καταρράκτης, η χρόνια ηπατοπάθεια και η αναπτυξιακή καθυστέρηση φαντάζουν ένα βέβαιο σενάριο για το παιδί. Συν τοις άλλοις, αναμένονται να εμφανιστούν σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες (Lissauer & Clayden, 2012).

2.4.2 Νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου

Οι διαταραχές εναπόθεσης γλυκογόνου ή αλλιώς γλυκογονιάσεις συνδέονται στην πλειονότητά τους με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Βασική αιτία των

διαταραχών αυτών είναι βλάβες σε ένζυμα που συνθέτουν γλυκόζη από το γλυκογόνο. Ως εκ τούτου, υπάρχει συσσώρευση του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυς (Lissauer & Clayden, 2012). Το ήπαρ κατέχει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα, καθώς το γλυκογόνο που βρίσκεται εκεί είναι η αποθηκευμένη μορφή της γλυκόζης. Ακόμη, οι μύες διευκολύνονται από την παρουσία του γλυκογόνου όσον αφορά στο αναερόβιο έργο τους. Η ινσουλίνη πυροδοτεί την συσσώρευση του γλυκογόνου, ενώ η επινεφρίνη ή η γλυκαγόνη την αποδόμησή του σε γλυκόζη (Marcdante & Kliegman, 2020).

Οι Marcdante & Kliegman (2020) κατηγοριοποιούν τις γλυκογονιάσεις ως ακολούθως:

1. Νοσήματα που βλάπτουν κυρίως το ήπαρ και επηρεάζουν άμεσα τη γλυκόζη του αίματος (τύποι I, VI και VIII)
2. Νοσήματα που βλάπτουν κυρίως τους μυς και επηρεάζουν την αναερόβια λειτουργία (τύποι V και VII)
3. Νοσήματα που είναι συνδυασμός των προηγούμενων δύο κατηγοριών (τύπος III)
4. Νοσήματα που βλάπτουν διάφορους ιστούς, αλλά δεν επηρεάζουν άμεσα την γλυκόζη αίματος ή την αναερόβια λειτουργία (τύποι II και IV)

Παρακάτω αναλύονται οι τρεις πρώτοι τύποι. Ο τύπος I ή η νόσος von Gierke διακρίνεται σε δύο υπότυπους (Ia και Ib). Ο Ia δημιουργείται από ανεπάρκεια γλυκόζης-6-φωσφατάσης και ο Ib από ανεπάρκεια στον μεταφορέα της γλυκόζης-6-φωσφορικής. Κοινά χαρακτηριστικά και των δύο υπότυπων αποτελούν η αναπτυξιακή καθυστέρηση, η υπογλυκαιμία, η ηπατομεγαλία, η διόγκωση των νεφρών, η υπερλιπιδαιμία, η υπερουριχαιμία και η γαλακτική οξυαιμία (Chou et al., 2002). Κάποιες ακόμα επιπλοκές που αναφέρονται είναι η ανάπτυξη ηπατικών αδενωμάτων και καρδιαγγειακής νόσου (Lissauer & Clayden, 2012). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται παρατηρώντας αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων, ουρικού και γαλακτικού οξέος στο αίμα (Marcdante & Kliegman, 2020). Η διατήρηση της γλυκόζης του αίματος σε ένα καλό επίπεδο συνιστά τον στόχο για την θεραπεία των διαταραχών αποθήκευσης γλυκογόνου. Στον τύπο I, αυτό επιτυγχάνεται με συχνή λήψη τροφής ή χορήγηση υδατανθράκων μέσω ρινογαστρικού σωλήνα στα πρώτα ένα με δύο χρόνια ζωής του παιδιού. Σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας προτείνεται η λήψη αμύλου, ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις συνεχίζεται η χρήση ρινογαστρικού σωλήνα (Lissauer & Clayden, 2012 ; Marcdante & Kliegman, 2020).

Ο τύπος II ή η νόσος Pompe οφείλεται σε ανεπάρκεια της λυσοσωμικής α-γλυκοσιδάσης (Lissauer & Clayden, 2012). Η νόσος Pompe με έναρξη στην βρεφική ηλικία (πριν από την ηλικία των 12 μηνών με μυοκαρδιοπάθεια) συνήθως εκδηλώνεται στους τέσσερις μήνες ζωής με υποτονία, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, δυσκολίες σίτισης, ελλιπή ανάπτυξη, δυσκολία στην αναπνοή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Leslie & Bailey, 2017). Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση (Lissauer & Clayden, 2012). Ο θάνατος επέρχεται το αργότερο στην ηλικία των 2 ετών όταν δεν πραγματοποιείται ενζυμική θεραπεία. Η όψιμη έναρξη της νόσου συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία και αναπνευστική ανεπάρκεια χωρίς να προσβάλλεται η καρδιά (Leslie & Bailey, 2017).

Ο τύπος III ή η νόσος Cori προκύπτει από ανεπάρκεια του ενζύμου αμιλο-1,6-γλυκοσιδάση (Lissauer & Clayden, 2012). Ο τύπος IIIα επηρεάζει κυρίως το ήπαρ και τους μυς, ενώ ο IIIβ κυρίως το ήπαρ (Kishnani et al., 2010). Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει ηπατομεγαλία, υπογλυκαιμία, καθυστέρηση της ανάπτυξης και μυοπάθεια. Προτείνεται να ακολουθείται διατροφή υψηλή σε πρωτεΐνες, η οποία αποσκοπεί στην αποφυγή των δύο τελευταίων συμπτωμάτων (Lissauer & Clayden, 2012).

Τύπος	Ελαττωματικό ένζυμο	Όργανο που προσβάλλεται	Γλυκογόνο στο όργανο που προσβάλλεται	Κλινικά χαρακτηριστικά
I ΝΟΣΟΣ VON GIERKE	Φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης	Ήπαρ και νεφροί	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Διογκωμένο ήπαρ· αδυναμία ανάπτυξης· πολύ σοβαρή υπογλυκαιμία, κέτωση, υπερουρικήαιμία, υπερλιπιδαιμία
II ΝΟΣΟΣ POMPE	α-1,4-Γλυκοζιτάση (λυσοσωματική)	Όλα τα όργανα	Πολύ αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Οι ασθενείς πεθαίνουν συνήθως πριν κλείσουν δύο έτη ζωής, από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.
III ΝΟΣΟΣ CORI	1,6-Γλυκοζιτάση (ένζυμο αποδιακλάδωσης)	Μύες και ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα, μικρές εξωτερικές διακλαδώσεις	Όπως η τύπου I, με ηπιότερη όμως εξέλιξη
IV ΝΟΣΟΣ ANDERSEN	Ένζυμο διακλάδωσης (α-1,4 → α-1,6)	Ήπαρ και σπλήνας	Κανονική ποσότητα, πολύ επιμήκεις εξωτερικές διακλαδώσεις	Σταδιακή κίρρωση του ήπατος· η προκύπτουσα ηπατική ανεπάρκεια προκαλεί τον θάνατο συνήθως πριν από την ηλικία των δύο ετών
V ΝΟΣΟΣ McARDLE	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου	Μύες	Ελαφρώς αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Περιορισμένη δυνατότητα για έντονη άσκηση, λόγω επώδυνων μυϊκών συσπάσεων. Κατά τα άλλα, οι ασθενείς είναι φυσιολογικοί και η ανάπτυξή τους κανονική.
VI ΝΟΣΟΣ HERS	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου	Ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα	Όπως και η τύπου I, με ηπιότερη όμως πορεία
VII	Φωσφοφρουκτοκινάση	Μύες	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Όπως και η τύπου V
VIII	Κινάση της φωσφορυλάσης	Ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Μικρής έκτασης διόγκωση του ήπατος· ήπια υπογλυκαιμία

Σημείωση: Οι τύποι I έως VII κληρονομούνται ως αυτοσωματικοί υπολειπόμενοι. Ο τύπος VIII είναι φυλοσύνδετος.

Εικόνα 2.4.2: Τύποι γλυκογονιάσεων από I έως VIII (Berg et al., 2017)

Υπάρχει ο τύπος IX στον οποίο θα γίνει αναφορά στο 3^ο κεφάλαιο. Οφείλεται σε ανεπάρκεια της κινάσης της φωσφορυλάσης που αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες: α, β, γ και δ. Τα γονίδια RHKA2, RHKB και RHKG2 κωδικοποιούν τις υπομονάδες α, β και γ αντίστοιχα. Οι υπότυποι IXα και IXγ επηρεάζουν το ήπαρ, ο IXβ και το ήπαρ και τους μυς, ενώ ο IXδ μόνο τους μυς. Ο IXα είναι ο πιο κοινός υπότυπος, συνδέεται με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα και έχει την ηπιότερη πορεία. Τα συμπτώματά του περιλαμβάνουν αναπτυξιακή καθυστέρηση, ηπατομεγαλία, υπογλυκαιμία, κέτωση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Επίσης, μπορεί να υπάρχει υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία. Τα συμπτώματα του IXβ είναι παρόμοια, αλλά κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Ο IXγ κληρονομείται όπως ο IXβ και εμφανίζει τα πιο σοβαρά συμπτώματα (ηπατική ίνωση και κίρρωση του ήπατος). Η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να καταστεί σωτήρια για το άτομο. Ο φυλοσύνδετος IXδ είναι πολύ σπάνιος και προκαλεί μυϊκά προβλήματα. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και σύνθετους υδατάνθρακες. Για την αποφυγή υπογλυκαιμίας, συνιστώνται μικρά και συχνά γεύματα σε συνδυασμό με λήψη άψητου αμύλου καλαμποκιού. Η παρατεταμένη νηστεία και η έντονη άσκηση πρέπει να αποφεύγονται (National Organization for Rare Disorders, 2017).

Ένας έλεγχος DNA μπορεί να εξακριβώσει εάν υφίσταται διαταραχή εναπόθεσης γλυκογόνου και έτσι το άτομο να μην χρειαστεί να υποβληθεί σε βιοψία μυός και ήπατος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατό, η διάγνωση γίνεται μέσω ενζυμικών μετρήσεων στον ιστό του οργάνου που έχει υποστεί βλάβη (Marcante & Kliegman, 2020).

2.5 Διαταραχές μεταβολισμού λιπών

2.5.1 Διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων

Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και ο καταβολισμός του λίπους οδηγούν στη δημιουργία των λιπαρών οξέων (Marcante & Kliegman, 2020). Η β-οξείδωση των λιπαρών οξέων τροφοδοτεί την γένεση κετονών, οι οποίες λειτουργούν ως πηγή ενέργειας όταν το γλυκογόνο εξαντληθεί από μία παρατεταμένη νηστεία ή περίοδο όπου απαιτείται μεγαλύτερη ενέργεια (Merritt 2nd & Chang, 2019). Οι διαταραχές β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Vishwanath, 2016).

Ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων γίνεται μέσω της β-οξειδωσης όπου απομακρύνονται δύο άνθρακες κάθε φορά. Αυτό που προκύπτει από την αντίδραση είναι το ακετυλο-συνένζυμο Α (CoA). Οι καταλύτες της αντίδρασης είναι τα παρακάτω ένζυμα: ακετυλο-CoA αφυδρογονάση βραχείας αλυσίδας (SCAD), ακετυλο-CoA αφυδρογονάση μέσης αλυσίδας (MCAD), υδροξυακυλο-CoA αφυδρογονάση μακράς αλυσίδας (LCHAD) και ακετυλο-CoA αφυδρογονάση πολύ μακράς αλυσίδας (VLCAD) (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η κλινική εικόνα της ανεπάρκειας SCAD σχετίζεται με αναπτυξιακή καθυστέρηση, υποτονία, επιληψία, διαταραχές συμπεριφοράς και υπογλυκαιμία. Το παιδί θα αναπτύξει αυτά τα συμπτώματα από πολύ νωρίς στην ζωή του. Μεγάλο ποσοστό των παιδιών που έχουν διαγνωστεί με την αναφερόμενη ανεπάρκεια είναι ασυμπτωματικά (van Maldegem et al., 2010).

Η ανεπάρκεια της MCAD είναι η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Παρατηρείται υποκετωτική υπογλυκαιμία και μια νόσος παρόμοια με το σύνδρομο Reye με υπογλυκαιμία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Παρατηρείται επίσης λιπώδης διήθηση του ήπατος και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Η ανεπάρκεια του MCAD σε βρέφη έχει συνδεθεί με το σύνδρομο του αιφνίδιου βρεφικού θανάτου που πιθανόν οφείλεται σε υπογλυκαιμία. Η θεραπεία περιλαμβάνει αποφυγή νηστείας και κατανάλωση γευμάτων υψηλότερων σε θερμίδες όταν το παιδί έχει πυρετό ή κάποιο άλλο μεταβολικό στρες. Αναγκαία εκτιμάται η ενδοφλέβια παροχή δεξτρόζης όταν το παιδί κάνει εμετούς. Στην ανεπάρκεια MCAD, η λήψη τριγλυκεριδίων μέσης αλυσίδας αντενδείκνυται (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η ανεπάρκεια LCHAD παρατηρείται κατά τη βρεφική ηλικία με υπογλυκαιμικό κώμα, ηπατική στεάτωση και ανεπάρκεια καρνιτίνης. Επιπλέον, υπάρχει μυοκαρδιοπάθεια, ραβδομύλωση, περιφερική νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια (Tyni & Pihko, 1999). Η καρδιομυοπάθεια τόσο της ανεπάρκειας LCHAD όσο και της VLCAD μπορούν να αναστραφούν με την κατάλληλη δίαιτα. Στις μεταβολικές διαταραχές λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας τα λιπαρά οξέα μέσης αλυσίδας έχουν ευεργετική δράση στον μεταβολισμό των μυών (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η ανεπάρκεια VLCAD διαιρείται σε τρεις μορφές: την σοβαρή παιδική, με πρόωμη έναρξη και συχνή μυοκαρδιοπάθεια, την ηπιότερη παιδική, με μεταγενέστερη έναρξη και βασικό γνώρισμα συνήθως την υποκετωτική υπογλυκαιμία και σπάνια την μυοκαρδιοπάθεια. Τέλος, υπάρχει και μια ενήλικη μορφή, με μεμονωμένη συμμετοχή των σκελετικών μυών, ραβδομυόλυση και μυοσφαιρινουρία (Andresen et al., 1999).

Η διάγνωση των διαταραχών αυτών γίνεται μέσω παρατήρησης της κλινικής εικόνας και ανίχνευσης της υποκετωτικής υπογλυκαιμίας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις αποκαλύπτουν παθολογικά οργανικά οξέα, ακυλγλυκίνη ούρων, καθώς και εικόνα ακυλκαρνιτίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος. Για να καθοριστεί η διάγνωση δεν γίνεται να απουσιάζουν οι ενζυμικές μετρήσεις και/ή η εξέταση DNA. Εάν οι υπόλοιπες τεχνικές αποτύχουν στο να δώσουν ξεκάθαρα αποτελέσματα, τότε πραγματοποιείται καλλιέργεια κυττάρων δερματικών ινοβλαστών που βοηθά στη διάγνωση επιτρέποντας την παρατήρηση των ακυλοκαρνιτινών (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.5.2 Γλουταρική οξουρία τύπου II

Η γλουταρική οξουρία τύπου II είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή. Έχει ως αίτιο την μεταφορά ηλεκτρονίων από νουκλεοτίδια αδερίνης φλαβίνης στην άλυσο μεταφοράς ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα την έλλειψη πολλαπλών ακετυλο-CoA αφυδρογονασών λιπαρών οξέων (Marcdante & Kliegman, 2020).

Κάποιες εκ γενετής ανωμαλίες που εμφανίζουν τα παιδιά με γλουταρική οξουρία τύπου II είναι οι νεφρικές κύστες, οι ανωμαλίες του προσώπου, της κοιλοποδίας και του υποσπαδία. Βασικές σε αυτή την οξουρία θεωρούνται οι σκελετικές ανωμαλίες και η καρδιακή μυοπάθεια. Η μεταγενέστερη έναρξή της στη ζωή του παιδιού μπορεί να συνδέεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια υπογλυκαιμίας και μυοπάθειας (Marcdante & Kliegman, 2020).

Τα βρέφη που εμφανίζουν σε ηπιότερο βαθμό την διαταραχή μπορεί να έχουν επεισόδια που παρομοιάζονται με το σύνδρομο Reye. Αντιθέτως, τα βρέφη που έχουν γεννηθεί με σοβαρού βαθμού διαταραχή παρουσιάζουν μη κετωτική υπογλυκαιμία και μεταβολική οξέωση. Αξιοπερίεργο είναι το γεγονός ότι τα πόδια τους έχουν οσμή ιδρώτα λίγο μετά τη

γέννηση. Αυτά τα βρέφη συνήθως πεθαίνουν κατά τη νεογνική περίοδο (Marcdante & Kliegman, 2020).

Τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν τα οργανικά οξέα, την ακυλκαρνιτίνη και την οξείδωση λιπαρών οξέων. Η τελική διάγνωση γίνεται με τον έλεγχο του DNA. Σε πλήρη έλλειψη του ενζύμου, η θεραπεία δεν θεωρείται ότι μπορεί να προσφέρει κάποιο θετικό αποτέλεσμα. Λιγότερο σοβαροί τύποι αντιμετωπίζονται με αποφυγή νηστείας και κατανάλωση περισσότερων θερμίδων σε μεταβολικό στρες. Η ριβοφλαβίνη προτείνεται ως ένας ακόμα τρόπος αντιμετώπισης για κάποιους ασθενείς (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.5.3 Ανεπάρκεια καρνιτίνης

Η καρνιτίνη ανήκει στην ομάδα των τεταρτοταγών αμινών (Gunjal et al., 2024) και συμμετέχει στη μεταφορά των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας κατά μήκος της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης (Marcdante & Kliegman, 2020). Οι λιπαροί εστέρες του ακετυλο-CoA μακράς αλυσίδας μπορούν να διεισδύσουν στην μεμβράνη μόνο υπό την παρουσία της (Kendler, 1986).

Η καρνιτίνη παράγεται από τα αμινοξέα λυσίνη και μεθειονίνη με τη βοήθεια των βιταμινών ασκορβικό οξύ, νιασίνη, πυριδοξίνη και του σιδήρου. Η καρνιτίνη συναντάται στο ήπαρ και στους νεφρούς, όπου κυρίως συντίθεται, αλλά και σε μέρη όπου δεν συντίθεται. Συγκεκριμένα, εμπεριέχεται στους σκελετικούς και καρδιακούς μυς και μάλιστα σε υψηλή συγκέντρωση. Στους μυς μεταφέρεται μέσω του πλάσματος (Kendler, 1986). Υπάρχει σε μεγαλύτερη ποσότητα στο κόκκινο κρέας, όμως μπορεί να βρεθεί και στα γαλακτοκομικά προϊόντα, στο κοτόπουλο και στο ψάρι (Pekala et al., 2011).

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει υποκετωτική υπογλυκαιμία, λήθαργο, χαλαρότητα, μυϊκή αδυναμία, μυοκαρδιοπάθεια και αιφνίδιο θάνατο (Marcdante & Kliegman, 2020). Η ανεπάρκεια καρνιτίνης μπορεί να είναι πρωτοπαθής, η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (Flanagan et al., 2010). Ως αίτιο αναγνωρίζεται η ανεπαρκής πρόσληψη, σύνθεση ή μεταφορά της καρνιτίνης. Σημαντική για τη θεραπεία κρίνεται η χορήγηση συμπληρώματος καρνιτίνης. Εκτός από την πρωτοπαθή, υπάρχει και η

δευτεροπαθής μορφή που οφείλεται σε απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων καρνιτίνης με την μορφή καρνιτυλεστέρων. Την συγκεκριμένη μορφή αναπτύσσουν ασθενείς και με άλλες μεταβολικές διαταραχές λόγω χορήγησης φαρμάκων, όπως το βαλπροϊκό οξύ που αντιδρά αρνητικά με την καρνιτίνη, ή ως αποτέλεσμα θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η δευτεροπαθής ανεπάρκεια καρνιτίνης παρατηρείται σε οργανικές οξυουρίες με προεξάρχουσες τις διαταραχές προποιονικής οδού και τις διαταραχές β- οξείδωσης των λιπαρών οξέων μέσης και μακράς αλυσίδας (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.6 Διαταραχές μεταβολισμού ενέργειας

Ο οργανισμός χρειάζεται να παράγει ενέργεια με σκοπό να υλοποιούνται οι λειτουργίες των κυττάρων του. Η διαφορά μεταξύ των θερμίδων που καταναλώνει ο οργανισμός και των θερμίδων που χρησιμοποιεί περιγράφεται ως ενεργειακό ισοζύγιο. Όταν η θερμιδική πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή δαπάνη, αυτό ονομάζεται θετικό ενεργειακό ισοζύγιο (Dingezweni, 2023). Ως αποτέλεσμα έχει να αυξάνονται τα κιλά του ατόμου και η συνεχής αύξηση του βάρους μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία. Η ενεργειακή ισορροπία αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία οι θερμίδες που λαμβάνει το άτομο ισούνται με αυτές που ξοδεύει. Αυτή η κατάσταση θεωρείται χαρακτηριστικό της ομοιόστασης και συντελεί στο να διατηρούνται σταθερά τα κιλά του ατόμου (Goran, 2000). Αρνητικό ισοζύγιο υφίσταται όταν οι ενεργειακές ανάγκες ξεπερνούν την πρόσληψη θερμίδων, κάτι το οποίο συμβαίνει κυρίως σε περιόδους νηστείας. Αυτό οδηγεί στον μεταβολισμό του γλυκογόνου, της πρωτεΐνης και του λίπους που επρόκειτο για τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού (Dingezweni, 2023).

Η καρνιτίνη είναι ένα συστατικό, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας, αλλά και στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη υποενότητα (βλ. 2.5.3). Διαμέσου της μεταφοράς των αλυσίδων των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο, που αναλαμβάνει η καρνιτίνη, το κύτταρο κατορθώνει να διασπάσει το λίπος και τελικά να παράξει ενέργεια, προερχόμενη από τα αποθηκευμένα λίπη (Pekala et al., 2011).

Ανεπαρκής καρνιτίνη συναντάται στον διαβήτη, στη σήψη, στη μυοκαρδιοπάθεια, στον υποσιτισμό, στην κίρρωση, στις ενδοκρινικές διαταραχές και στη γήρανση. Ευρήματα μελετών υποστηρίζουν ότι η καρνιτίνη μπορεί να συνεισφέρει στην αντιμετώπιση των νεφρικών, ηπατικών και καρδιαγγειακών παθήσεων, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, του καρκίνου, του διαβήτη, της καχεξίας, της παχυσαρκίας, της κατάθλιψης και της επιληψίας. Επιπλέον, έχει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση (Gunjal et al., 2024). Σε άλλες καταστάσεις, όπως η κόπωση ή η βελτίωση της απόδοσης στην άσκηση, δεν φαίνεται να επιδρά σε μεγάλο βαθμό χωρίς όμως να καθίσταται επικίνδυνη. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν ακόμη η καρνιτίνη να προτείνεται ως θεραπεία για τις προαναφερθείσες διαταραχές. Έρευνα απαιτείται σχετικά και με τις παραμέτρους που συμβάλλουν στην ανταπόκριση στην καρνιτίνη. Ακόμη, πρέπει να απαντηθεί το αν υπάρχουν οφέλη για τα άτομα που δεν έχουν διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων και αν ναι, ποια είναι αυτά (Pekala et al., 2011).

2.7 Διαταραχές μεταβολισμού οργανικών οξέων

Όταν για κάποιο λόγο σταματά ο καταβολισμός των αμινοξέων, τότε παρατηρούνται διαταραχές στον μεταβολισμό των οργανικών οξέων οδηγώντας στην συσσώρευση συγκεκριμένων οργανικών οξέων στο αίμα και στα ούρα (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.7.1 Προπιονική οξυαιμία και μεθυλμαλονική οξυαιμία

Διαταραχές της προπιονικής οδού καταλήγουν σε προπιονική οξυαιμία και μεθυλμαλονική οξυαιμία. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε κέτωση και υπεργλυκιναιμία. Η κλινική εικόνα και των δύο στην νεογνική περίοδο περιλαμβάνει ταχύπνοια, εμέτους, λήθαργο, κώμα, διαλείποντα επεισόδια κετοξέωσης, υπεργλυκιναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, υπεραμμωναιμία και υπογλυκαιμία. Ακόμη, περιλαμβάνει την ανεπαρκή θρέψη και την διαταραχή της ψυχοκινητικής ανάπτυξης. Η ανίχνευσή τους γίνεται μέσω του νεογνικού screening. Σε περίπτωση όμως που δεν ανιχνευθούν, παρατηρούνται διαλείποντα επεισόδια μεταβολικής οξέωσης κατά την διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων όπως είναι ο πυρετός, οι έμετοι και η διάρροια. Κατά τη διάρκεια των περιόδων ουδετεροπενίας, οι

ασθενείς είναι επιρρεπείς σε σοβαρές μικροβιακές λοιμώξεις (Marcdante & Kliegman, 2020).

Η προπιονική οξυαιμία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οφείλεται σε ανεπάρκεια της προπιονυλο-CoA καρβοξυλάσης. Η μεθυλμαλονική οξυαιμία οφείλεται σε ανεπάρκεια της μεθυλμαλονικής μούτωσης, η ανεπάρκεια της οποίας δημιουργείται εξαιτίας παθογόνων παραλλαγών του γονιδίου που κωδικοποιεί την ίδια την πρωτεΐνη της μούτωσης ή ενός σταδίου στη σύνθεση των συμπαραγόντων κοβαλαμίνης (B₁₂) του ενζύμου. Όσον αφορά στην μεθυλμαλονική οξυαιμία, η θεραπεία για ορισμένους ασθενείς περιλαμβάνει την χορήγηση υψηλών δόσεων υδροξυκοβαλαμίνης (η ενεργός μορφή της βιταμίνης B₁₂). Για τους ασθενείς στους οποίους η B₁₂ δεν είναι αποτελεσματική, αλλά και για τους ασθενείς με προπιονική οξυαιμία, συνιστάται η δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες και η προσθήκη φαρμακευτικών τροφών, οι οποίες δεν περιέχουν συγκεκριμένα πρόδρομα αμινοξέα του προπιονυλο-CoA (ισολευκίνη, βαλίνη, μεθειονίνη και θρεονίνη). Αναγκαία κρίνονται τα συμπληρώματα καρνιτίνης, καθώς υπάρχει απώλεια της συγκεκριμένης ουσίας μέσω των ούρων. Η παραγωγή προπιονικού οξέος από τα εντερικά βακτήρια είναι φυσιολογική, αλλά στην προπιονική οξυαιμία και στην μεθυλμαλονική οξυαιμία που δεν ανταποκρίνεται στην βιταμίνη B₁₂, εφαρμόζεται αντιβακτηριδιακή θεραπεία με σκοπό την μείωσή τους (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.7.2 Ισοβαλερική οξυαιμία

Η ισοβαλερική οξυαιμία είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού της λευκίνης που οφείλεται σε ανεπάρκεια της ισοβαλερυλ-CoA αφυδρογονάσης (Kilic et al., 2014). Τα συμπτώματά της είναι παρόμοια με αυτά της διαταραχής της προπιονικής οδού. Όταν ένα βρέφος δεν λαμβάνει θεραπεία, τα πόδια του μυρίζουν σαν να είναι βρώμικα λόγω του ισοβαλερικού οξέος. Η ισοβαλερική οξυαιμία αντιμετωπίζεται με περιορισμό της πρόσληψης λευκίνης και παροχή γλυκίνης ως θεραπεία εναλλακτικής οδού, η οποία ενώνεται με το ισοβαλερικό οξύ που στη συνέχεια απεκκρίνεται στα ούρα (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.7.3 Γλουταρική οξυαιμία τύπου I

Η γλουταρική οξυαιμία τύπου I είναι αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή και προκύπτει από ανεπάρκεια στα τελευταία στάδια της καταβολικής οδού της λυσίνης και αναλυτικότερα από ανεπάρκεια της γλουταρυλ-CoA αφυδρογονάσης. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει μακροκεφαλία, αν και κάποιες φορές η περίμετρος της κεφαλής είναι φυσιολογική. Προτού το νεογνικό screening γίνει μέρος της διάγνωσης, μεγάλος αριθμός παιδιών εμφάνιζαν μεταβολικά επεισόδια που έμοιαζαν με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε συνδυασμό με έμφρακτα στα βασικά γάγγλια και δυστονία, η οποία είναι συχνή μετά από ένα επεισόδιο οξείας νόσου. Η θεραπεία συνδυάζει διατροφή με ελάχιστες πρωτεΐνες και φαρμακευτικές τροφές χωρίς λυσίνη, αλλά και αντιμετώπιση κάθε συνυπάρχουσας οξείας νόσου. Σημειώνεται ότι η θεραπεία δεν έχει πάντα ευεργετικά αποτελέσματα, αφού περίπου το 33% των παιδιών αναπτύσσουν νευρολογικά συμπτώματα (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.7.4 Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης και ανεπάρκεια ολοκαρβοξυλάσης

Η ανεπάρκεια βιοτινιδάσης είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού στην οποία το ένζυμο, η βιοτινιδάση, είναι ελαττωματικό και η βιταμίνη, η βιοτίνη, δεν ανακυκλώνεται (Wolf, 2011). Κατά συνέπεια, η κληρονομική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης καθιστά απαραίτητη την δίαιτα υψηλή σε βιοτίνη. Η εκδήλωση της διαταραχής γίνεται ή κατά την νεογνική ή κατά την βρεφική ηλικία και εξαρτάται από τον βαθμό ανεπάρκειας. Τα συμπτώματά της είναι οι σπασμοί, η υποτονία, η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η αλωπεκία, το δερματικό εξάνθημα, η μεταβολική οξέωση και τα ανοσολογικά ελλείμματα. Εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία ανάλογα με το ποιοι ιστοί έχουν την μεγαλύτερη έλλειψη σε βιοτίνη (Marcdante & Kliegman, 2020). Η ανεπάρκεια της συνθετάσης της ολοκαρβοξυλάσης είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή. Η συνθετάση της ολοκαρβοξυλάσης είναι ένα ένζυμο που λειτουργεί ως καταλύτης στην ενσωμάτωση της βιοτίνης σε καρβοξυλάσες (Suzuki et al., 2005). Και στις δύο περιπτώσεις οι υψηλές δόσεις βιοτίνης επιφέρουν θετικά αποτελέσματα. Η ποσοτική μέτρηση της δραστηριότητας της βιοτινιδάσης επιβεβαιώνει την ύπαρξη των διαταραχών (Marcdante & Kliegman, 2020).

2.8 Βλεννοπολυσακχαριδώσεις

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs) ανήκουν στους πολυσακχαρίτες, των οποίων η δομή αποτελείται από πολλούς δισακχαρίτες. Οι GAGs ανευρίσκονται στην εξωκυττάρια μήτρα και η λειτουργία τους αφορά στην σύνδεση πρωτεϊνών που, μέσω των συνδετικών ιστών, διακινούν το νερό και τα θρεπτικά συστατικά (Lukas, 2008).

Γενετικές διαταραχές σχετιζόμενες με την ανεπάρκεια ενζύμων που διασπούν τις GAGs ονομάζονται βλεννοπολυσακχαριδώσεις (MPS). Όταν οι GAGs δεν διασπώνται, συσσωρεύονται στα λυσοσώματα διαφόρων συστημάτων όπως το κεντρικό νευρικό, το σκελετικό, το οφθαλμικό, το νευρικό, το αναπνευστικό, το καρδιακό και το γαστρεντερικό. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι ήπια, με συμπτώματα όπως οφθαλμικές ανωμαλίες με φυσιολογική διάρκεια ζωής, έως σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο τους πρώτους μήνες της ζωής. Η διαταραχή στα μάτια που προκαλείται από θόλωση του κερατοειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια και εμπλοκή του οπτικού νεύρου επιβαρύνει τις σωματικές και γνωστικές λειτουργίες. Λόγω του ότι οι MPS επηρεάζουν πολλά συστήματα οργάνων, είναι καίρια η συμβολή κλινικών από διαφορετικούς κλάδους για την έγκαιρη και σωστή διάγνωσή της. Θεραπείες όπως η μεταμόσχευση μυελού των οστών και η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης παρατείνουν τη διάρκεια και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε περίπτωση θόλωσης του κερατοειδούς, η κερατοπλαστική έχει αποδειχθεί αποτελεσματική (Nagpal et al., 2022).

Παλαιότερα, ο ρόλος των GAGs πιστευόταν ότι ήταν αποκλειστικά η ενυδάτωση και η δόμηση των κυττάρων. Νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι οι GAGs εμπλέκονται στην κυτταρική σηματοδότηση, η οποία συμβάλλει σε μια πληθώρα βιοχημικών διεργασιών. Ανάμεσα σε αυτές τις διεργασίες συγκαταλέγονται η ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού, η κυτταρική προσκόλληση, η αντιπηκτικότητα και η επούλωση πληγών. Οι GAGs διαχωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες ανάλογα με τους δισακχαρίτες που τις απαρτίζουν. Αυτές οι κατηγορίες είναι η θειική ηπαρίνη/θειική ηπαράνη, η θειική χονδροϊτίνη/θειική δερματάνη, η θειική κερατάνη και το υαλουρονικό οξύ (Casale & Crane, 2019).

Οι MPS εντάσσονται στις αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές πέραν του τύπου II, το γνωστό ως σύνδρομο Hunter, το οποίο είναι φυλοσύνδετο (Hopwood & Morris, 1990).

1. MPS I: Hurler-Scheie

Η MPS τύπου I διακρίνεται στη σοβαρή μορφή, δηλαδή το σύνδρομο Hurler, στην ενδιάμεση, δηλαδή το σύνδρομο Hurler-Scheie και στην ήπια, το σύνδρομο Scheie (Lamichhane et al., 2023). Η συμπτωματολογία κυμαίνεται από σοβαρή νοητική υστέρηση, σκελετικές παραμορφώσεις, δύσκαμπτες αρθρώσεις, θολούς κερατοειδείς και έντονες σωματικές αλλαγές (Hurler) έως ήπιες σκελετικές αλλαγές χωρίς νοητική υστέρηση (Scheie) (Hopwood & Morris, 1990).

2. MPS II: Hunter

Τα συμπτώματα κυμαίνονται από σοβαρή νοητική υστέρηση, δύσκαμπτες αρθρώσεις, σκελετικές παραμορφώσεις (αλλά όχι θόλωση κερατοειδούς) έως μία σχετικά πιο ήπια εξέλιξη (Hopwood & Morris, 1990).

3. MPS III: Sanfilippo

Διακρίνεται στους τύπους A, B, C και D ανάλογα με το γονίδιο που επηρεάζεται. Τα συμπτώματα αποτελούνται από ήπια έως σοβαρή νοητική υστέρηση, ήπιες σκελετικές αλλαγές και απουσία θολωμένου κερατοειδούς (Hopwood & Morris, 1990). Σε αρκετές περιπτώσεις διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ΔΑΦ.

4. MPS IV: Morquio

Υπάρχουν δύο τύποι, A και B, αυτής της βλεννοπολυσακχαρίδωσης ανάλογα με το γονίδιο που επηρεάζεται. Οι ασθενείς εμφανίζουν χαρακτηριστικές σκελετικές παραμορφώσεις, χαλαρές αρθρώσεις, θολούς κερατοειδείς και φυσιολογική νοημοσύνη. Η βαρύτητα διαφέρει από άτομο σε άτομο (Hopwood & Morris, 1990).

5. MPS VI: Maroteaux- Lamy

Οι σκελετικές αλλαγές, οι θολοί κερατοειδείς, και οι δύσκαμπτες αρθρώσεις ποικίλλουν σε βαρύτητα. Οι ασθενείς έχουν συνήθως φυσιολογική νοημοσύνη (Hopwood & Morris, 1990).

6. MPS VII: Sly

Τα συμπτώματα κυμαίνονται από σοβαρή έως ήπια νοητική υστέρηση, δύσκαμπτες αρθρώσεις, σκελετικές παραμορφώσεις και θολούς κερατοειδείς έως μία ηπιότερη εξέλιξη (Hopwood & Morris, 1990).

7. MPS IX: Natowicz

Αυτός ο εξαιρετικά σπάνιος τύπος βλεννοπολυσακχαρίδωσης εκδηλώνεται με σκελετικές και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (Nagpal et al., 2022).

Syndrome	MPS designation ^a	Inheritance	Impaired mental development	Corneal clouding	Hepatosplenomegaly	Skeletal defect	Other clinical manifestations	Glycosaminoglycans stored/excreted	Defective enzyme
Hurler	I _H	Autosomal recessive	+	+	+	+	Coarse facial features, cardiac disease, motor weakness, hernia	Dermatan sulfate heparan sulfate	α -L-iduronidase
Scheie	I _S	Autosomal recessive	—	+	—	+	Coarse features, stiff joints	Dermatan sulfate heparan sulfate	α -L-iduronidase
Hurler/Scheie	I _{HS}	Autosomal recessive	±	+	+	+	Phenotype intermediate	Dermatan sulfate heparan sulfate	α -L-iduronidase
Hunter	II	X-linked recessive	+	—	+	+	Coarse features, weakness, aggressive behavior	Dermatan sulfate heparan sulfate	Iduronate sulfatase
Sanfilippo Type A	III _A	Autosomal recessive	+	—	±	+	Mild somatic features, contrast with severity of cerebral disease	Heparan sulfate	Heparan N-sulfatase (sulfamidase)
Sanfilippo Type B	III _B	Autosomal recessive	+	—	±	+	Mild somatic features, contrast with severity of cerebral disease	Heparan sulfate	α -N-Acetylglucosaminidase
Sanfilippo Type C	III _C	Autosomal recessive	+	—	±	+	Mild somatic features, contrast with severity of cerebral disease	Heparan sulfate	AcetylCoA: α -D-glucosaminide- <i>N</i> -acetyl transferase
Sanfilippo Type D	III _D	Autosomal recessive	+	—	±	+	Mild somatic features, contrast with severity of cerebral disease	Heparan sulfate	<i>N</i> -Acetyl- α -D-Type D glucosaminide-6-sulfatase
Morquio A	IV _A	Autosomal recessive	±	+	—	+	Distinctive bone deformities, hypoplastic odontoid, thin enamel	Keratan sulfate	Galactose-6-sulfatase
Morquio B	IV _B	Autosomal recessive	±	+	+	+	Mild bone changes, hypoplastic odontoid	Keratan sulfate	β -Galactosidase
Maroteaux-Lamy	VI	Autosomal recessive	—	+	+	+	Severe bony deformities, valvular cardiac disease	Dermatan sulfate	Acetylglucosamine 4-sulfatase (arylsulfatase β)
Sly	VII	Autosomal recessive	+	+	+	+	Coarse features	Dermatan sulfate heparan sulfate, chondroitin-4-6-sulfates	β -Glucuronidase
	IX	Autosomal recessive	+	—	—	+	Periarticular soft tissue masses; short stature	Hyaluronan	Hyaluronidase

Types V and VIII have become obsolete.

Εικόνα 2.8: Τύποι βλεννοπολυσακχαρίδωσης (Nyhan et al., 2011)

Κεφάλαιο 3^ο: Περιγραφή Περιστατικών με Αυτισμό σε Έδαφος Διαταραχών Μεταβολισμού

Η κληρονομικότητα της ΔΑΦ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και η ταυτόχρονη παρουσία της ΔΑΦ με ορισμένες κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές είναι συνήθης. Αυτή η συννοσηρότητα είναι κρίσιμη καθώς η μία διαταραχή μπορεί να αποκρύπτεται από την άλλη. Επιπλέον, είναι ουσιώδους σημασίας για τη διαχείριση και την εξέλιξη και των δύο διαταραχών. Οι μεταβολικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν ένα σύνολο από παρεκκλίνουσες επιδράσεις στο ΚΝΣ και να οδηγήσουν σε διάφορες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Όταν παιδιά με κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές διαγνωστούν με ΔΑΦ, μπορούν να εφαρμοστούν κοινωνικές, συμπεριφορικές και γνωστικές θεραπείες, επιπλέον της θεραπείας αυτών των μεταβολικών διαταραχών. Ομοίως, οι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε παιδιά με συμπτώματα ΔΑΦ. Αν και οι μεταβολικές διαταραχές είναι συνήθως αναγνωρίσιμες από τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, ορισμένες από αυτές μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα ΔΑΦ (Yoldas et al., 2021).

Πριν από την περιγραφική ανάλυση των κλινικών περιστατικών με αυτισμό και μεταβολικές διαταραχές, παρατίθεται ένας πίνακας που συνοψίζει τις μεταβολικές διαταραχές που προκαλούν ΔΑΦ.

Μεταβολική διαταραχή	Ανεπάρκεια ενζύμου	Επιπολασμός	Κλινική εικόνα
Φαινυλκετονουρία	Υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης	1/10.000 άτομα	Έκζεμα, σπασμοί, μυρωδιά μούχλας
Ομοκυστινουρία	B-συνθετάση της κυσταθειονίνης	1/ 200.000 παιδιά	Λεπτά και μακριά δάχτυλα, προεξέχων θώρακας, σκολίωση, ραιβογονία, ανεπαρκής θρέψη, αναπτυξιακή καθυστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες, ψυχιατρικές νόσοι, σπασμοί, θρομβοεμβολή

Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου	Αποκαρβοξυλάση	1/250.000 στον γενικό πληθυσμό	Καταστολή του ΚΝΣ με εναλλαγές μεταξύ υποτονίας και υπερτονίας, οπισθότονο και σπασμούς, ελλιπής θρέψη, έμετοι, ταχεία αναπνοή, ούρα με μυρωδιά σιρόπι σφενδάμου
Διαταραχές αποβολής αμμωνίας	Ένζυμα κύκλου ουρίας: •καρβαμοϋλοφωσφορική συνθετάση I •αργινάση •αργινινοσουκινική συνθετάση •αργινινοσουκινική λυάση •ορνιθίνη της τρανσκαρβαμύλασης	—	Παθολογική στάση σώματος λόγω νευρολογικών αιτιών, κόμα, λήθαργος, ανορεξία, έμετος, υπεραερισμός (ή υποαερισμός), υποθερμία, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικό οίδημα
Τυροσιναιμία (τύπου I)	Υδρολάση του ακετοξικού φουμαρυλίου	—	Ηπατική ανεπάρκεια, βλάβες στα νεφρικά σωληνάκια
Τυροσιναιμία (τύπου II)	Αμινοτρανσφεράση τυροσίνης	—	Παλαμιαία και πελματιαία υπερκεράτωση, κερατίτιδα, αναπτυξιακή καθυστέρηση
Τυροσιναιμία (τύπου III)	4- υδροξυφαινυλοπυρουβική διοξυγενάση	—	Νευρολογικά συμπτώματα, νοητική ανεπάρκεια
Γαλακτοζαιμία	Τρανσφεράση της 1- φωσφορικής ουριδυλο γαλακτόζης	—	Έμετοι, ανεπαρκής σίτιση, ίκτερος, ηπατομεγαλία, ηπατική ανεπάρκεια

Νοσήματα Εναπόθεσης Γλυκογόνου	Ένζυμα που συνθέτουν γλυκόζη από το γλυκογόνο	—	Βλ. Εικόνα 2.4.2: Τύποι γλυκογονιάσεων από I έως VIII (Berg et al., 2017)
Ανεπάρκεια Καρνιτίνης	Ανεπαρκής πρόσληψη, σύνθεση ή μεταφορά καρνιτίνης ή απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων καρνιτίνης	—	Υποκετωτική υπογλυκαιμία, λήθαργος, χαλαρότητα, μυϊκή αδυναμία, μυοκαρδιοπάθεια, αιφνίδιος θάνατος
Προπιονική Οξαιμία	Προπιονυλο-CoA καρβοξυλάση	—	Ταχύπνοια, έμετοι, λήθαργος, κόμα, διαλείποντα επεισόδια κετοξέωσης, υπεργλυκαιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, υπεραμμωναιμία, υπογλυκαιμία, ανεπαρκής θρέψη, διαταραχή της ψυχοκινητικής ανάπτυξης
Μεθυλμαλονική Οξαιμία	Μεθυλμαλονική μουτάση	—	Βλ. Προπιονική Οξαιμία
Ισοβαλική Οξαιμία	Ισοβαλερυλ-CoA αφυδρογονάση	—	Παρόμοια με την Προπιονική και Μεθυλμαλονική Οξαιμία
Γλουταρική Οξαιμία τύπου I	Γλουταρυλ-CoA αφυδρογονάση	—	Μακροκεφαλία, μεταβολικά επεισόδια που μοιάζουν με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε συνδυασμό με έμφρακτα στα βασικά γάγγλια και δυστονία

Ανεπάρκεια Βιοτινιδάσης	Βιοτινιδάση που οδηγεί στη μη ανακύκλωση της βιοτίνης	—	Σπασμοί, υποτονία, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αλωπεκία, δερματικό εξάνθημα, μεταβολική οξέωση, ανοσολογικά ελλείμματα
Βλεννοπολυσακχαριδώσεις	Ένζυμα που διασπούν τις γλυκοζαμινογλυκάνες	—	Προβλήματα στο κεντρικό νευρικό, σκελετικό, οφθαλμικό, νευρικό, αναπνευστικό, καρδιακό και γαστρεντερικό σύστημα Βλ. Εικόνα 2.8: Τύποι βλεννοπολυσακχαριδώσεων (Nyhan et al., 2011)

Εικόνα 3: Μεταβολικές διαταραχές που προκαλούν ΔΑΦ

3.1 Περιστατικά με αυτισμό και φαινυλκετονουρία

Έρευνα πραγματοποιήθηκε από το Τμήμα Παιδιατρικού Μεταβολισμού και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής του Τμήματος Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Hacettepe στην Άγκυρα. Διήρκεσε από τον Μάρτιο του 2015 έως τον Απρίλιο του 2018. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 22 ασθενείς με κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές, οι οποίοι στην συνέχεια διαγνώστηκαν με ΔΑΦ. Ακολουθούν τρεις περιπτώσεις με φαινυλκετονουρία (Yoldaş et al., 2021).

Ένα αγόρι διαγνώστηκε με PKU σε ηλικία 6 ετών επειδή δεν υποβλήθηκε σε νεογνικό screening και ζούσε σε ιδρυματική φροντίδα. Λόγω του μικρού αναστήματος και των μαθησιακών δυσκολιών, έγινε η παραπομπή του στο εξωτερικό ιατρείο Παιδιατρικού Μεταβολισμού. Η φαινυλαλανίνη στο αίμα του βρέθηκε ότι ήταν 1740 $\mu\text{mol/L}$ (29 mg/dl), ποσότητα η οποία συμφωνεί με την κλασική PKU. Παρουσίαζε ελλείμματα μη λεκτικής επικοινωνίας και περιοριστικές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και σοβαρή νοητική υστέρηση. Είχε διαγνωστεί με ΔΑΦ σε ηλικία περίπου 8 ετών. Στη φυσική εξέταση είχε κοντό ανάστημα λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Παρά την χορήγηση δίαιτας

περιορισμένης σε φαινυλαλανίνη ως θεραπεία, οι δυσκολίες συμπεριφοράς του παρέμειναν χωρίς να παρουσιάσουν κάποια πρόοδο (Yoldaş et al., 2021).

Κατά την διερεύνηση της αναπτυξιακής του καθυστέρησης, ένα αγόρι διαγνώστηκε με PKU σε ηλικία 20 μηνών. Η μέτρηση της φαινυλαλανίνης στο αίμα του βρέθηκε 2419,2 $\mu\text{mol/L}$ (40,32 mg/dl). Ο προσυμπτωματικός έλεγχος νεογνών δεν ήταν διαθέσιμος την χρονολογία γέννησης του ασθενή. Το μέσο επίπεδο φαινυλαλανίνης στην παρακολούθηση του ασθενούς ελαττώθηκε σε 307,2 $\mu\text{mol/L}$ (5,12 mg/dl) χάρη στην διαιτητική θεραπεία περιορισμένης φαινυλαλανίνης που ακολούθησε. Τα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και τα περιορισμένα πρότυπα συμπεριφοράς οδήγησαν στο να λάβει τη διάγνωση της ΔΑΦ σε ηλικία 42 μηνών. Επίσης, σε επόμενες επισκέψεις του παρατηρήθηκαν νοητική υστέρηση, επιληπτικές κρίσεις και υπερκινητικότητα (Yoldaş et al., 2021).

Η αιτία παραπομπής ενός κοριτσιού στα εξωτερικά ιατρεία του Παιδιατρικού Μεταβολισμού ήταν η υποψία επιληπτικών κρίσεων και αναπτυξιακής καθυστέρησης. Εν τέλει, διαγνώστηκε με PKU σε ηλικία 4 μηνών. Τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα ήταν 780 $\mu\text{mol/L}$ (13 mg/dl). Η ασθενής δεν ακολούθησε με επιτυχία τη διαιτητική θεραπεία. Λόγω προβλημάτων συμπεριφοράς και δυσκολιών κοινωνικής επικοινωνίας, διαγνώστηκε με ΔΑΦ σε ηλικία 48 μηνών. Οι δυσκολίες συμπεριφοράς της δεν βελτιώθηκαν μετά από θεραπεία δίαιτας και ειδικής αγωγής. Κατά την παρακολούθησή της, δεν εμφάνισε επιληπτικές κρίσεις και επιπλέον, έλαβε την διάγνωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (Yoldaş et al., 2021).

Εάν δεν αντιμετωπιστεί, η PKU συνοδεύεται από διάφορα συμπτώματα, μεταξύ των οποίων είναι και ο αυτισμός. Για παράδειγμα, οι Baieli et al. (2003) διαπίστωσαν ότι κανένα παιδί με κλασική PKU που αναγνωρίστηκε ως νεογνό δεν πληρούσε τα κριτήρια για ΔΑΦ, ενώ το 6% αυτών με κλασική PKU που διαγνώστηκε καθυστερημένα ταυτοποιήθηκε με ΔΑΦ.

3.2 Περιστατικά με αυτισμό και ομοκυστινουρία

Έρευνα αξιοποίησε 179 ασθενείς με διάγνωση ΔΑΦ που παρουσιάστηκαν στο εξωτερικό ιατρείο Παιδιατρικού Μεταβολισμού του Γενικού Νοσοκομείου Καθηγητή Cemil Taşcioğlu μεταξύ Σεπτεμβρίου του 2018 και Φεβρουαρίου του 2020. Από αυτούς τους ασθενείς, οι έξι είχαν κληρονομικές διαταραχές μεταβολισμού. Ακολουθούν δύο περιπτώσεις με ομοκυστινουρία (Cakar & Yilmazbaş, 2021).

Ένα αγόρι 6 ετών, που προερχόταν από αιμομιξία των γονέων, είχε καθυστέρηση ομιλίας, απουσία βλεμματικής επαφής και υπερκινητικότητα. Τελικά διαγνώστηκε με αυτισμό. Ύστερα από έλεγχο των αμινοξέων του πλάσματος, η μεθειονίνη ήταν 686 $\mu\text{mol/L}$ (7-47 $\mu\text{mol/L}$), η ομοκυστίνη ήταν 20 $\mu\text{mol/L}$ (0-1 $\mu\text{mol/L}$) και η ομοκυστεΐνη του αίματος ήταν 265 $\mu\text{mol/L}$ (3,3-8,3 $\mu\text{mol/L}$). Ο ασθενής είχε φυσιολογική ανάλυση οργανικού οξέος ούρων και διαγνώστηκε με ομοκυστινουρία λόγω ανεπάρκειας β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης. Ξεκίνησε θεραπεία με συμπράγοντες (φωσφορική πυριδοξάλη, φολικό οξύ) και δίαιτα μειωμένη σε μεθειονίνη. Με το πέρας της θεραπείας, η υπερκινητικότητα και η ομιλία του βελτιώθηκαν (Cakar & Yilmazbaş, 2021).

Ένα 15χρονο αγόρι, του οποίου οι γονείς είχαν συγγένεια εξ αίματος, εμφάνιζε υπερκινητικότητα, νοητική υστέρηση και δυσκολία κοινωνικοποίησης με απουσία βλεμματικής επαφής. Στην ανάλυση αμινοξέων του πλάσματος, η μεθειονίνη ήταν 549 $\mu\text{mol/L}$ (7-47 $\mu\text{mol/L}$), η ομοκυστίνη ήταν 17 $\mu\text{mol/L}$ (0-1 $\mu\text{mol/L}$) και η ομοκυστεΐνη αίματος ήταν 229 $\mu\text{mol/L}$ (3,3-8,3 $\mu\text{mol/L}$). Ο ασθενής, έχοντας φυσιολογική ανάλυση οργανικού οξέος ούρων, διαγνώστηκε με ομοκυστινουρία λόγω ανεπάρκειας β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης. Η θεραπεία που σαφώς και θα ήταν προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενή (θεραπεία με συμπράγοντα και ειδική διατροφική θεραπεία) δεν εφαρμόστηκε ποτέ στο αγόρι, διότι οι γονείς του ήταν αντίθετοι (Cakar & Yilmazbaş, 2021).

Οι Kiykim et al. (2016) πραγματοποίησαν μελέτη με σκοπό να εκτιμηθεί ο επιπολασμός των κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών ανάμεσα σε ασθενείς με ΔΑΦ. Τα στοιχεία για 778 ασθενείς με αυτισμό που εισήχθησαν στην Κλινική Παιδιατρικής Διατροφής και Μεταβολικών Διαταραχών της Ιατρικής Σχολής Cerrahpaşa μεταξύ Ιανουαρίου 2009 και Φεβρουαρίου 2014 συλλέχθηκαν αναδρομικά. Στην έρευνα τελικά συμμετείχαν 300 ασθενείς, εκ των οποίων οι εννέα διαγνώστηκαν με κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές. Στη συνέχεια, περιγράφεται το περιστατικό που διαγνώστηκε με ομοκυστινουρία.

Ένας ασθενής 4 ετών, λόγω καθυστερημένης ομιλίας, έλλειψης ενδιαφέροντος για το περιβάλλον του και κακής διαχείρισης θυμού, διαγνώστηκε με ΔΑΦ. Είχε νοητική υστέρηση και παρουσίαζε τόσο απροσεξία όσο και υπερκινητικότητα. Η ποσοτική ανάλυση αμινοξέων του πλάσματος έδειξε το επίπεδο μεθειονίνης αυξημένο στα 496 mmol/L (φυσιολογικό εύρος: 11-30 mmol/L) και το επίπεδο κυστίνης μειωμένο στα 6,5 mmol/L (φυσιολογικό εύρος: 17-90 mmol/L). Το επίπεδο ομοκυστεΐνης στο πλάσμα του ήταν 307 mmol/L (φυσιολογικό εύρος: 3,3-8,3 mmol/L). Η απεικόνιση του εγκεφάλου δεν αποκάλυψε συμμετοχή της λευκής ουσίας και η διενέργεια γενετικού ελέγχου δεν ήταν δυνατή λόγω προβλημάτων χρηματοδότησης. Ο ασθενής διαγνώστηκε με κλασική ομοκυστινουρία και ξεκίνησε θεραπεία με κοβαλαμίνη, πυριδοξίνη και βεταΐνη. Ταυτόχρονα ξεκίνησε δίαιτα περιορισμένη σε μεθειονίνη. Η κατάστασή του δεν βελτιώθηκε παρά την φαρμακευτική θεραπεία και την τροποποιημένη δίαιτα (Kiykim et al., 2016).

3.3 Σπάνια περίπτωση αυτισμού με τυροσιναιμία

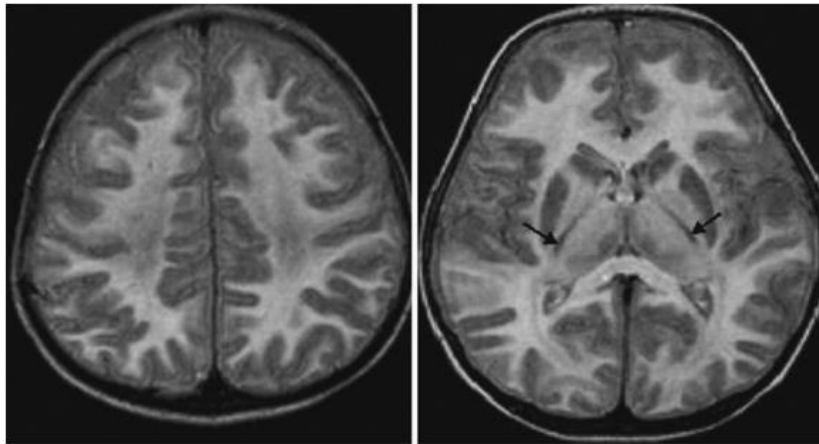
Δεν υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με την σύνδεση της τυροσιναιμίας και του αυτισμού. Οι Tahiroğlu et al. (2008) περιέγραψαν έναν ασθενή με τυροσιναιμία τύπου III που έχει ταυτόχρονα αυτισμό και νοητική υστέρηση. Χορηγήθηκε δίαιτα περιορισμένη σε τυροσίνη, η οποία βοήθησε στο να βελτιωθεί η ομιλία του και να μειωθούν τα συμπτώματα του αυτισμού. Ωστόσο, η νοητική υστέρηση παρέμεινε ίδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή είναι η πρώτη δημοσιευμένη έρευνα που περιγράφει ασθενή με τυροσιναιμία τύπου III και αυτισμό, κάτι το οποίο δείχνει το πόσο ελλιπείς είναι οι δημοσιεύσεις σχετικά με την τυροσιναιμία τύπου III.

3.4 Νόσος οσμής ούρων δίκην σιροπιού σφενδάμου και αυτισμός

Ασθενής, που συμμετείχε στην προαναφερθείσα έρευνα των Yoldaş et al. (2021), διαγνώστηκε με MSUD και αυτισμό. Παρουσίασε νοητική υστέρηση και συμπτώματα αυτισμού χωρίς ανωμαλίες στη φυσική του εξέταση.

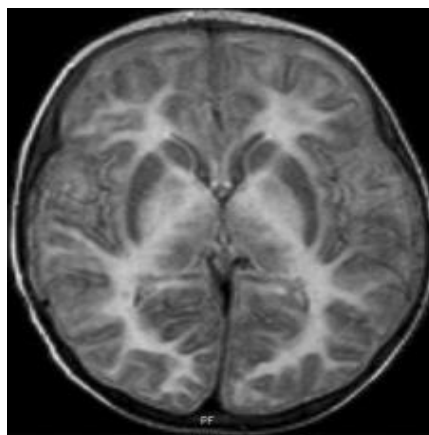
Οι Bindu et al. (2007) πραγματοποίησαν μία μελέτη όπου περιλαμβάνονται τρία παιδιά με μια ενδιάμεση μορφή MSUD, η οποία είναι πιο σπάνια σε σύγκριση με την κλασική. Αυτή

η μορφή MSUD συνοδεύεται από νοητική αναπηρία, επιληπτικές κρίσεις, αυτισμό και κινητική διαταραχή.



Εικόνα 3.4.1: Εγκάρσιες διατομές MRI ασθενή με ενδιάμεση μορφή MSUD (Bindu et al., 2007)

- Στην παραπάνω μαγνητική τομογραφία (MRI) απεικονίζεται η διάχυτη, αμφοτερόπλευρη, συμμετρική υπερένταση της λευκής ουσίας, του globus pallidus και του θαλάμου. Επισημαίνεται ότι το οπίσθιο άκρο της εσωτερικής κάψουλας (βέλη) δεν είναι επηρεασμένο και εμφανίζει φυσιολογική μυελίνωση σε αντίθεση με την κλασική μορφή της νόσου.



Εικόνα 3.4.2: Εγκάρσιες διατομές MRI διαφορετικού ασθενή με ενδιάμεση μορφή MSUD (Bindu, et al. 2007)

- Απεικονίζεται η συμμετοχή ολόκληρης της εσωτερικής κάψουλας.

Η γνώση σχετικά με τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα αυτής της σπάνιας νόσου θα συνεισφέρει στον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης.

3.5 Περιστατικά με αυτισμό και διαταραχές αποβολής αμμωνίας

Ένα αγόρι μη συγγενών γονέων παρουσίασε παλινδρόμηση στον λόγο σε ηλικία 3 ετών. Το περιγεννητικό ιστορικό που λήφθηκε, η MRI και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) δεν έδειξαν ιδιαίτερα ευρήματα. Η παραπομπή του στο Παιδιατρικό Νοσοκομείο Sant Joan de Déu πραγματοποιήθηκε όταν το παιδί ήταν 4,5 ετών, αφού είχε λάβει διάγνωση ΔΑΦ και τικ. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε φυσιολογικό αμμώνιο, υψηλή γλουταμίνη και ανεπάρκεια CPS. Ακολούθησε θεραπεία με αργινίνη, κιτροουλίνη και καρνιτίνη και μια δίαιτα περιορισμένης πρωτεΐνης. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας φάνηκε μετά από 6 μήνες όταν οι γλωσσικές δεξιότητες του παιδιού είχαν επανέλθει και κατόρθωνε να παράγει μεγαλύτερες σε μήκος προτάσεις. Επίσης, ήταν ολοφάνερο ότι η κοινωνική του αλληλεπίδραση ήταν βελτιωμένη (Serrano et al., 2010).

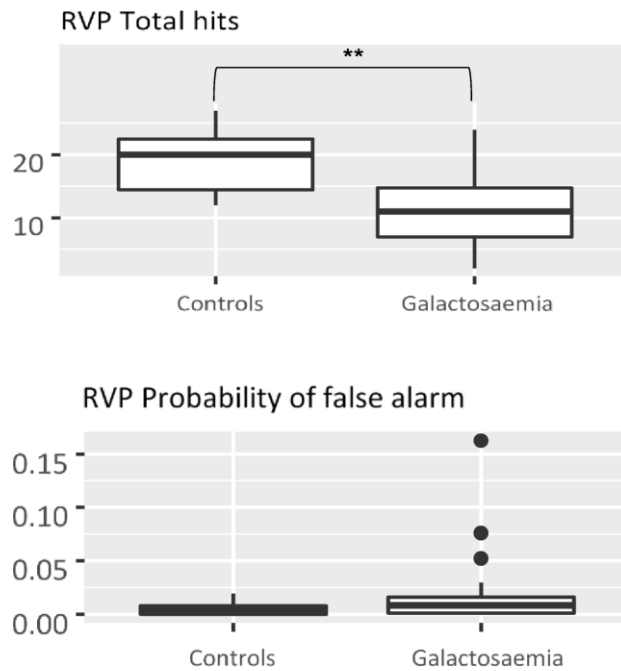
Ένα κορίτσι 4 ετών, με γονείς που είχαν συγγένεια, παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του Τμήματος Παιδικής και Εφηβικής Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κωνσταντινούπολης λόγω μειωμένης αλληλεπίδρασης με τους συνομηλίκους της, επιθετικής συμπεριφοράς, έλλειψης προσοχής και όρεξης, αδυναμίας σχηματισμού μεγάλων προτάσεων, τάσης να βάζει αντικείμενα στο στόμα και περιστασιακής υπερκινητικότητας. Η κατάσταση της ασθενούς διαγνώστηκε ως Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή - Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς, σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV. Η νευρολογική εξέταση και το ΗΕΓ στα οποία υποβλήθηκε ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Έλαβε φαρμακευτική αγωγή (θειοριδαζίνη), ειδική διαπαδαγωγή και λογοθεραπεία. Αργότερα, άρχισε να σέρνει το δεξί της πόδι όταν περπατούσε και η επιθετική συμπεριφορά, η έλλειψη προσοχής, η μειωμένη βλεμματική επαφή και ο αρνητισμός οδήγησαν στο να σταματήσει τον παιδικό σταθμό εκείνη την περίοδο. Ακόμη, άρχισε να μιλάει για τον εαυτό της σε τρίτο πρόσωπο και εμφάνισε διαταραχές ύπνου και τραυλισμό. Η φυσική εξέταση στα παιδιατρικά εξωτερικά ιατρεία αποκάλυψε δευτερογενή μικροκεφαλία, ενώ η νευρολογική εξέταση σπαστικοαταξική βλάβη στα κάτω άκρα. Η MRI αποκάλυψε ατροφία του φλοιού στις βρεγματοϊνιακές τομές στη μέση γραμμή και ατροφία στα φύλλα του παρεγκεφαλιδικού

στελέχους. Στα επαναλαμβανόμενα ΗΕΓ διαπιστώθηκαν πολυεστιακές επιληπτικές εκφορτίσεις και βραδεία δραστηριότητα και σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα αμμωνίας στο αίμα και οργανικών οξέων στην 24ωρη συλλογή ούρων, η ασθενής διαγνώστηκε με διαταραχή στον κύκλο της ουρίας και ειδικότερα, με ανεπάρκεια ΟΤC και αργινάσης. Ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες και ξεκίνησε θεραπεία με βενζοϊκό νάτριο και αργινίνη. Η εφαρμογή φαρμακευτικής αγωγής, εκπαιδευτικής θεραπείας, παιδαγωγικής συμβουλευτικής και λογοθεραπείας εξάλειψε τα συμπτώματα του αυτισμού και την υπερκινητικότητα. Ο τραυλισμός της συνεχίστηκε με διακυμάνσεις. Η συνεργασία της βελτιώθηκε και διατήρησε καλές σχέσεις με τους συνομηλίκους της (Görker & Tüzün, 2005).

3.6 Περιστατικά με αυτισμό και γαλακτοζαιμία

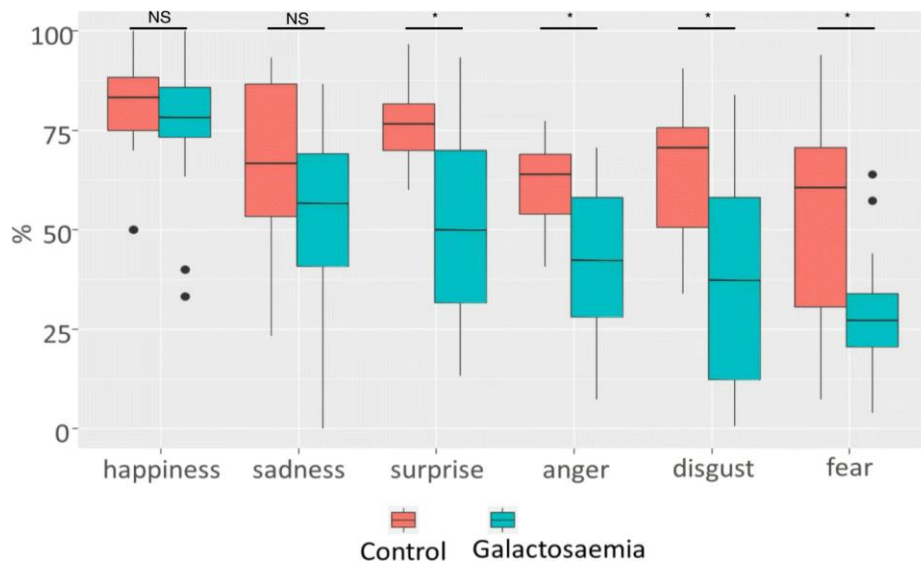
Προβλήματα στην κοινωνική λειτουργικότητα, όπως δυσκολίες στη δημιουργία φίλων και στη διατήρηση μιας σταθερής σχέσης, καθώς και εσωτερικευμένα προβλήματα συμπεριφοράς αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία. Έχει καταγραφεί ότι οι ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία παρουσιάζουν αυτιστικά χαρακτηριστικά, ωστόσο αυτό δεν έχει μελετηθεί συστηματικά και θα πρέπει να διερευνηθεί σε συνδυασμό με την κοινωνική λειτουργικότητα και συμπεριφορά (Welsink-Karssies et al., 2020).

Σε έρευνα με 48 ασθενείς, ηλικίας 4 έως 47 ετών με κλασική γαλακτοζαιμία, διαπιστώθηκε ότι είχαν κοινωνική ανταπόκριση ή δεν είχαν χαρακτηριστικά που να υποδηλώνουν αυτισμό. Από αυτά τα ευρήματα προκύπτει ότι η εμφάνιση αυτιστικών χαρακτηριστικών στα άτομα με κλασική γαλακτοζαιμία δεν είναι δεδομένη (Welsink-Karssies et al., 2020). Μία σχετικά καινούργια έρευνα κατέδειξε ότι η δυσκολία των ασθενών με κλασική γαλακτοζαιμία στην επεξεργασία οπτικών πληροφοριών και στην αναγνώριση συναισθημάτων ενδεχομένως να επηρεάζει αρνητικά τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις τους (Korner et al., 2019).



Εικόνα 3.6.1: Ταχεία επεξεργασία οπτικών πληροφοριών (RVP) σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία (Korner et al., 2019)

- Οι συμμετέχοντες έπρεπε να αναγνωρίσουν ακολουθίες στόχων τριών ψηφίων από αριθμούς που εμφανίζονταν σε μια ψευδοτυχαία ακολουθία με ρυθμό 100 ψηφίων ανά λεπτό. Οι ασθενείς με γαλακτοζαιμία είχαν λιγότερες επιτυχίες σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, ενώ η πιθανότητα ψευδών «συναγερμών» ήταν ίδια και για τις δύο ομάδες.



Εικόνα 3.6.2: Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία (Korner et al., 2019)

- Οι συμμετέχοντες έπρεπε να αναγνωρίσουν έξι διαφορετικά συναισθήματα από τις εκφράσεις του προσώπου που παρουσιάστηκαν για 200 ms. Η αναγνώριση των βασικών συναισθημάτων, όπως η χαρά και η λύπη, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών και ατόμων ελέγχου, ενώ τα συναισθήματα που θεωρούνταν πιο σύνθετα, όπως η έκπληξη, ο θυμός, η αηδία και ο φόβος, δυσκόλεψαν τους ασθενείς περισσότερο από ό,τι τα άτομα που δεν έπασχαν από τη διαταραχή.

Μία ήπια παραλλαγή της κλασικής γαλακτοζαιμίας είναι η γαλακτοζαιμία Duarte. Με σκοπό την αξιολόγηση της κοινωνικο-συναισθηματικής ανάπτυξης και συμπεριφοράς ασθενών με γαλακτοζαιμία Duarte, πραγματοποιήθηκε έρευνα που περιελάμβανε 15 παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών, από τα οποία τα 10 έπασχαν από την εν λόγω γαλακτοζαιμία και τα υπόλοιπα 5 ήταν υγιή αδέρφια τους. Ζητήθηκε από τους γονείς να συμπληρώσουν συνεντεύξεις και κλίμακες αξιολόγησης σχετικά με τη συμπεριφορά, τη γενική ανάπτυξη και τις κοινωνικές δεξιότητες του παιδιού τους. Στην κλίμακα αξιολόγησης του Συστήματος Βελτίωσης Κοινωνικών Δεξιοτήτων (SSIS) και συγκεκριμένα στην υποκλίμακα Φάσματος Αυτισμού, ένα από τα πέντε παιδιά ελέγχου και τρία από τα επτά παιδιά με γαλακτοζαιμία Duarte σημείωσαν βαθμολογία στο εύρος «ανησυχίας». Τα συμπτώματα ανησυχίας περιελάμβαναν αυξημένο άγχος, κοινωνικά προβλήματα και κοινωνική απομόνωση. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, αυτά τα ίδια είδη συμπεριφορών εσωτερίκευσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κλασική γαλακτοζαιμία (Lynch et al., 2015).

3.7 Νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου και αυτισμός

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τα μακροπρόθεσμα γνωστικά και ακαδημαϊκά αποτελέσματα 11 ατόμων ηλικίας 5,6 έως 17 ετών με νόσο Pompe βρεφικής έναρξης που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης από μικρή ηλικία. Στους ασθενείς που συμμετείχαν χορηγήθηκαν δύο τεστ νοημοσύνης, ένα τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων και ένα τεστ ικανότητας οπτικοκινητικής ολοκλήρωσης. Οι ασθενείς σημείωσαν χαμηλές βαθμολογίες σε όλα τα τεστ. Δύο διακριτές υποομάδες προέκυψαν με βάση τη μέση ή κάτω του μέσου όρου επίδοση στην πλειονότητα των ακαδημαϊκών υποδοκιμασιών. Οι ασθενείς που είχαν κάτω του μέσου όρου βαθμολογία στις ακαδημαϊκές δεξιότητες παρουσίασαν μέτριες μη λεκτικές γνωστικές ικανότητες σε ένα από τα δύο τεστ νοημοσύνης και είχαν δυσκολίες στις δεξιότητες λόγου και ομιλίας. Ένα παιδί 8,3 ετών που ανήκε σε αυτή την υποομάδα διαγνώστηκε στο φάσμα.

Παρόλα αυτά, δεν ήταν σαφές αν η διάγνωση ΔΑΦ σχετιζόταν με τη νόσο Pompe, καθώς είναι συχνή στον γενικό πληθυσμό (Spiridigliozzi et al., 2017).

Τον Ιανουάριο του 2002 έως τον Νοέμβριο του 2022 πραγματοποιήθηκε έρευνα με στόχο την αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών, των γενετικών αναλύσεων και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων ασθενών με την γλυκογονίαση τύπου VI. Στο Εθνικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Σεούλ, έγινε χρήση ενός γονιδιακού πάνελ για την διεξαγωγή της έρευνας, στην οποία συμπεριλήφθηκαν πέντε ασθενείς ηλικίας 3,7 έως 17 ετών. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ηπατομεγαλία, υπερτριγλυκεριδαιμία και αυξημένη δραστηριότητα ηπατικών τρανσαμινασών. Ένας από αυτούς παρουσίασε αναπτυξιακή καθυστέρηση και τελικά διαγνώστηκε με αυτισμό (Hahn et al., 2023).

Ένα αγόρι 17 μηνών με ιστορικό ηπατομεγαλίας, αναπτυξιακής καθυστέρησης, κακού μυϊκού ελέγχου και τρανσαμινίτιδας παραπέμφθηκε στην παιδιατρική γαστρεντερολογική κλινική ενός κοινοτικού νοσοκομείου. Μετά από γενετικό έλεγχο, βρέθηκε ότι το παιδί παρουσίαζε μια αλλαγή στο γονίδιο PHKA2 και ο γενετιστής υποψιάστηκε ότι έχει γλυκογονίαση τύπου IX. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες για την αναπτυξιακή του καθυστέρηση και διαπιστώθηκε ότι είχε το σύνδρομο διαγραφής 16p11.2 και το σύνδρομο διπλασιασμού 1q21 (Khan et al., 2020). Το σύνδρομο διπλασιασμού 1q21 έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με μη φυσιολογικό μέγεθος κεφαλής, αναπτυξιακή καθυστέρηση, αυτισμό ή αυτιστικές συμπεριφορές, καθώς και με ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών όπως συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, εσωτροπία και υπερτονικότητα κάτω άκρων (Brunetti-Pierri et al., 2008). Το σύνδρομο διαγραφής 16p11.2 έχει αναφερθεί ότι συνυπάρχει σε υψηλά ποσοστά με αυτισμό, γενικευμένη αναπτυξιακή καθυστέρηση, μαθησιακές και γλωσσικές δυσκολίες (Hanson et al., 2010). Ο ασθενής τέθηκε σε δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και σύνθετους υδατάνθρακες και συμβουλευτήκε να καταναλώνει άψητο άμυλο καλαμποκιού αναμεμειγμένο στο βραδινό του φλιτζάνι γάλα. Η μητέρα του έπρεπε να μετράει καθημερινά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα του με τη χρήση γλυκόμετρου, να αποφεύγει την παρατεταμένη νηστεία και να τον ξυπνάει κατά την διάρκεια του βραδινού ύπνου για ένα σνακ, ώστε να αποφεύγεται η ολονύκτια νηστεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μητέρα ενθαρρύνθηκε να κάνει γενετικό έλεγχο για να διαπιστωθεί εάν και τα άλλα παιδιά της βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω του ότι ο τύπος IX συνδέεται με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα (Khan et al., 2020).

Στην παρακάτω έρευνα συμπεριλήφθηκαν 237 ασθενείς που επαναξιολογήθηκαν για κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Gazi της Άγκυρας μεταξύ Ιουνίου 2017 και Σεπτεμβρίου 2019. Οι ηλικίες τους κυμαίνονταν από 22 έως 204 μήνες για τα κορίτσια και από 18 έως 180 μήνες για τα αγόρια. Ένα κορίτσι 5 ετών με μη συγγενείς γονείς εισήχθη στα εξωτερικά ιατρεία με καθυστερημένη ομιλία και μειωμένη κοινωνικοποίηση, αλλά κατά τα άλλα κατάλληλα αναπτυξιακά ορόσημα για την ηλικία της. Η φυσική της εξέταση έδειξε ηπατομεγαλία. Οι γονείς δεν είχαν παρατηρήσει συμπτώματα υπογλυκαιμίας και μεταβολικής οξέωσης. Η εργαστηριακή αξιολόγηση έδειξε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, αλανινικής αμινοτρανσφεράσης και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης. Είχε χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1C που συνδέονταν με την χαμηλή γλυκόζη αίματος τους τελευταίους μήνες. Υποβλήθηκε σε μοριακή ανάλυση, στην οποία φάνηκε μετάλλαξη στο γονίδιο PHKA2 και διαγνώστηκε με γλυκογονίαση τύπου IXa. Ξεκίνησε δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες με τροποποιημένο άμυλο καλαμποκιού και μετά από θεραπεία κατά τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση, η κοινωνικοποίησή της ήταν σε καλύτερο επίπεδο και ήταν σε θέση να παράγει προτάσεις τριών λέξεων (İnci et al., 2021).

3.8 Διαταραχές οξείδωσης των λιπαρών οξέων και αυτισμός

Ένα 14χρονο αγόρι διαγνώστηκε με ΔΑΦ όταν ήταν 2 ετών λόγω συμπτωμάτων όπως καθυστερημένη ομιλία, εκρήξεις θυμού και στερεοτυπικές κινήσεις. Μετά από 4 έτη, εμφάνισε επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες ήταν ανθεκτικές στα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Κατά τη φυσική του εξέταση παρατηρήθηκε παχυσαρκία, έλλειψη βλεμματικής επαφής, κακή διαχείριση θυμού και στερεοτυπικές κινήσεις. Όσον αφορά στις μεταβολικές του εξετάσεις, το γαλακτικό οξύ στο αίμα ήταν 42,5 mg/dl. Η ανάλυση των οργανικών οξέων στα ούρα του έδειξε αυξημένα επίπεδα αιθυλομαλονικού και μεθυλοσουκινικού οξέος, ενώ το προφίλ ακυλοκαρνιτίνης αυξημένο επίπεδο C4 καρνιτίνης. Διαπιστώθηκε ότι έχει μετάλλαξη σε συγκεκριμένο γονίδιο, το οποίο οδήγησε στη διάγνωσή του με SCAD (Kiykim et al., 2016).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε εντοπίστηκε η ταυτόχρονη παρουσία ΔΑΦ και MCAD. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών και μεταβολικών δυσλειτουργιών, καθώς και βιοδεικτών της διατροφικής κατάστασης σε παιδιά με ΔΑΦ. Αξιολογήθηκαν οι αναλύσεις βιοχημικού και μεταβολικού ελέγχου 239 παιδιών

με διάγνωση ΔΑΦ, τα οποία εισήχθησαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Παιδιατρικών Μεταβολικών Παθήσεων στο Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital μεταξύ Οκτωβρίου 2014 και Νοεμβρίου 2017. Η ηλικία των παιδιών κυμαινόταν από 19 έως 168 μήνες. Οι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές ήταν παρούσες σε οκτώ παιδιά οι οποίες ήταν, μεταξύ άλλων, και η MCAD. Για να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ MCAD και ΔΑΦ, θα πρέπει να γίνουν μελέτες σε μεγαλύτερο πληθυσμό (Ersoy et al., 2020).

Η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση ανεπάρκειας LCHAD ίσως είναι η περίπτωση ενός παιδιού με αυτισμό που είχε ενδείξεις ανωμαλίας της β-οξείδωσης των ακόρεστων λιπαρών οξέων, η οποία όμως δεν συνέπιπτε με καμία γνωστή διαταραχή οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Το γενικό μεταβολικό προφίλ αυτού του παιδιού ήταν αντιπροσωπευτικό άλλων παιδιών με αυτισμό και διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η ανεπάρκεια LCHAD μπορεί να αποτελεί αιτία του αυτισμού. Ο ασθενής ήταν ένα αγόρι 8 ετών με ΔΑΦ, έκζεμα και πολλαπλές τροφικές αλλεργίες. Είχε φυσιολογική μυϊκή μάζα και ισχύ, αλλά είχε υποτονία και επίσης χρόνια δυσκοιλιότητα. Η μητέρα του ανέπτυξε διαβήτη στην εγκυμοσύνη, ενώ υπήρχε και ιστορικό διαβήτη στην οικογένεια γενικότερα. Η αναπτυξιακή παλινδρόμηση παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τους γονείς περίπου στους 18 μήνες. Ο ασθενής παρουσίασε ανωμαλία στο προφίλ της ακυλοκαρνιτίνης, ανώμαλη αποτοξικοποίηση της αμμωνίας και αλλοιωμένη παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια. Το προφίλ ακυλοκαρνιτίνης σε αυτόν τον ασθενή έδειξε μια ανωμαλία που αφορά κυρίως ακόρεστα είδη, ιδίως C14:2 και C14:1. Αν και οι άλλες ακυλο-αφυδρογονάσεις κυριαρχούν στον μεταβολισμό των κορεσμένων, πρόσφατες έρευνες υπογράμμισαν τον πρωταρχικό ρόλο της LCHAD στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό των ακόρεστων μεταβολιτών λιπαρών οξέων με τα C14:1, C14:2 και C14:3 να αποτελούν προτιμώμενα υποστρώματα για την LCHAD. Δεδομένου ότι τα C14:2 και C14:1 ήταν τα κατεξοχήν αυξημένα είδη σε αυτόν τον ασθενή, η ανεπάρκεια της LCHAD θεωρήθηκε πιθανή, αν και η ανεπάρκειά της δεν έχει τεκμηριωθεί ποτέ στον άνθρωπο. Η ανώμαλη αποτοξικοποίηση της αμμωνίας και η αλλοιωμένη παραγωγή ενέργειας προέκυψαν δευτερογενώς από την διαταραχή οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί εάν προφίλ ακυλοκαρνιτίνης με ανωμαλίες των ακόρεστων λιπαρών οξέων απαντώνται σε άλλα παιδιά με αυτισμό και εάν ένα τέτοιο προφίλ μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία της LCHAD (Clark-Taylor & Clark-Taylor, 2004).

Ένα αγόρι 6 ετών διαγνώστηκε με ανεπάρκεια VLCAD μετά από επανειλημμένα επεισόδια υποκετωτικής υπογλυκαιμίας σε ηλικία 3 ετών. Ο μεγαλύτερος αδερφός του, 8 ετών, ο οποίος παρουσίασε αναπτυξιακή καθυστέρηση και αυτιστικά χαρακτηριστικά συμπεριφοράς, διαγνώστηκε και αυτός με ανεπάρκεια VLCAD σε ηλικία 5 ετών, μέσω γενετικής ανάλυσης που διεξήχθη μετά από τη διάγνωση του αδελφού του. Η γενετική ανάλυση αποκάλυψε ότι είχαν την ίδια μετάλλαξη. Κανένα από τα δύο αδέλφια δεν είχε υποβληθεί σε εκτεταμένο νεογνικό έλεγχο (Watanabe et al., 2018).

Μία ολοκληρωμένη νευροψυχολογική αξιολόγηση του IQ, της γλώσσας, της προσοχής, της μνήμης, της συμπεριφοράς, των εκτελεστικών λειτουργιών, των κινητικών και κοινωνικών δεξιοτήτων εφαρμόστηκε σε παιδιά ηλικίας 4 έως 10 ετών που διαγνώστηκαν με ανεπάρκεια VLCAD μέσω νεογνικού ελέγχου. Η αξιολόγηση έλαβε χώρα στο Royal Children's Hospital στη Μελβούρνη. Την ολοκλήρωσαν επτά παιδιά και ένα αγόρι συμμετείχε μόνο σε ένα μέρος αυτής, διότι βρισκόταν υπό αξιολόγηση για ΔΑΦ. Οι γονείς συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια του SSIS σχετικά με τη συμπεριφορά, τις εκτελεστικές λειτουργίες και τις κοινωνικές δεξιότητες των παιδιών τους. Ένα αγόρι σημείωσε υψηλή βαθμολογία στην υποκλίμακα Φάσματος Αυτισμού και το αγόρι που δεν ολοκλήρωσε την αξιολόγηση διαγνώστηκε τελικά με ΔΑΦ (Brown et al., 2014).

3.9 Περίπτωση με αυτισμό και γλουταρική οξυουρία τύπου II

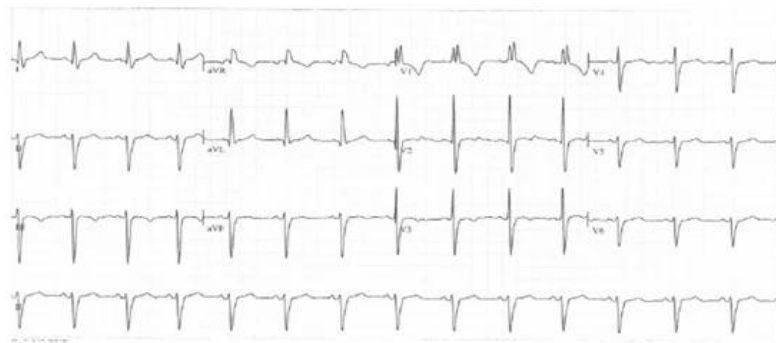
Ένα αγόρι 14 ετών με σοβαρό αυτισμό παρουσιάστηκε στο Τμήμα Παιδιατρικής Νευρολογίας και Νευροαναπηρίας του Νοσοκομείου Dewsbury στο Γουέικφιλντ του Ηνωμένου Βασιλείου με ιστορικό προοδευτικής αδυναμίας, ανορεξίας και σοβαρής ραβδομυόλυσης. Γεννήθηκε από μη συγγενείς γονείς χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό μυοπάθειας ή οποιασδήποτε μυϊκής διαταραχής. Η αδυναμία του, η απώλεια βάρους και η μειωμένη όρεξη είχαν αρχίσει έναν χρόνο πριν από την παραπομπή του. Οι γονείς του προσπάθησαν να αυξήσουν το βάρος του μέσω δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η κατάσταση του είχε επιδεινωθεί τόσο τους τελευταίους τρεις μήνες που κατέληξε να είναι καθηλωμένος σε αναπηρικό καροτσάκι και κατά τη στιγμή της παρουσίασης ήταν εντελώς κατακεκλιμένος έχοντας χάσει σημαντικό βάρος. Κατά την αξιολόγηση, διαπιστώθηκε γενικευμένη εξασθένηση των μυών του και πόνος στην κάμψη των ισχίων του. Τα

αντανακλαστικά του δεν ήταν εύκολο να προκληθούν και τα πελματιαία αντανακλαστικά ήταν και τα δύο αμφίπλευρα καμπτικά. Είχε επίσης ένα αμυδρό εξάνθημα γύρω από τα μάτια του και έγχυση επιπεφυκότα. Δεδομένων των υψηλών επιπέδων κινάσης της κρεατίνης, η εξέταση για μυοσφαιρίνη ούρων ήταν θετική και η μυοσφαιρίνη ορού του ήταν αυξημένη στα 4.848 mg/L. Ξεκίνησε υπερενυδάτωση και χορήγηση φουροσεμίδης για την πρόληψη δευτερογενούς νεφρικής βλάβης. Η νεφρική του λειτουργία παρέμενε άθικτη. Η MRI μυών ήταν φυσιολογική εκτός από το υψηλό γαλακτικό οξύ πλάσματος. Θεωρήθηκε ότι το υψηλό γαλακτικό πλάσμα θα μπορούσε να οφείλεται σε δευτερογενή διάσπαση των μυϊκών κυττάρων. Επίσης, πραγματοποιήθηκε εξέταση ακυλοκαρνιτίνης πλάσματος και ούρων για οργανικά οξέα. Τα οργανικά οξέα των ούρων του έδειξαν μέτρια κετονουρία με αυξημένα δικαρβοξυλικά οξέα και αυξημένο 2-υδροξυγλουταρικό, 4-υδροξυφαινυλολακτικό και μια σημαντική κορύφωση οροτικού οξέος που υποδείκνυε την γλουταρική οξυουρία τύπου II. Περαιτέρω ανάλυση των ακυλοκαρνιτινών του πλάσματος έδειξε αύξηση ενός αριθμού ακυλοκαρνιτινών, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της συγκεκριμένης οξυουρίας. Αμέσως μετά από τη διάγνωση, τέθηκε η θεραπεία που περιελάμβανε 100mg ριβοφλαβίνης δύο φορές την ημέρα, καθώς και δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες. Κατά την παρακολούθηση μετά από τέσσερις εβδομάδες, είχε ανακτήσει το βάρος του και η δύναμή του είχε βελτιωθεί, αν και εξακολουθούσε να χρειάζεται αναπηρικό καροτσάκι για την κινητικότητά του. Μετά από τέσσερις μήνες, ήταν σε θέση να κινητοποιείται στο σπίτι και χρειαζόταν αναπηρικό καροτσάκι μόνο για το σχολείο, με συνεχή βελτίωση του βάρους του. Η κινητικότητά του και η σχολική του επίδοση, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς του, συνέχισαν να οδεύουν προς το καλύτερο με μεγάλη μείωση της κρεατινικής κινάσης με την πάροδο του χρόνου. Σε διάστημα ενός έτους, ο ασθενής είχε φυσιολογική κινητικότητα και ανοχή στην άσκηση (Prasad & Hussain, 2015).

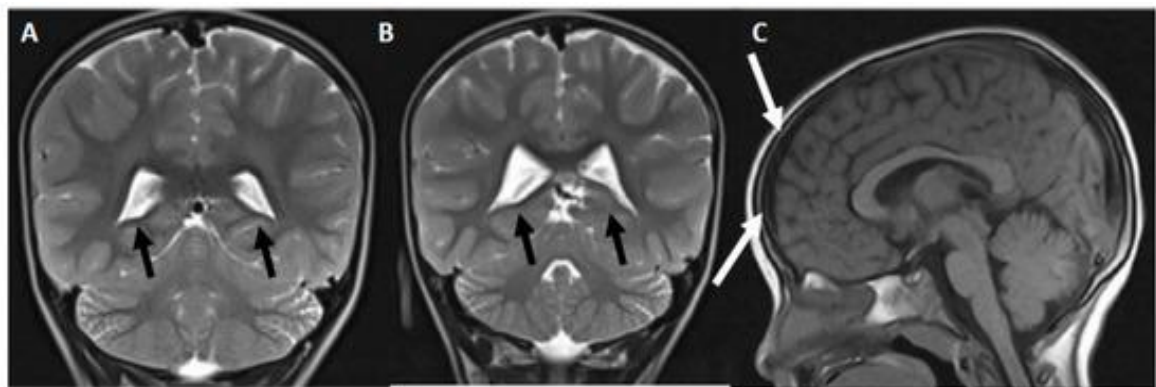
3.10 Ασθενείς με αυτισμό και ανεπάρκεια καρνιτίνης

Ένα επτάχρονο κορίτσι γεννήθηκε από μη συγγενείς γονείς με καισαρική τομή λόγω πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα και είχε βαθμολογία Apgar 8. Άρχισε να παρουσιάζει συχνά επεισόδια εφίδρωσης, εμετού, κόπωσης, γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας και χαμηλών επιπέδων γλυκόζης από την ηλικία των 3 ετών. Τα επεισόδια αυτά εμφανίζονταν όλο και συχνότερα, με μικρότερα χρονικά διαστήματα μεταξύ της παρουσίας τους. Το κορίτσι είχε αναπτυξιακή και γλωσσική καθυστέρηση, καθώς και ΔΑΦ και ήπια νοητική

υστέρηση, οπότε παραπέμφθηκε σε παιδονευρολόγο. Η φυσική και η νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογικές. Παρουσίαζε ήπια υποτονία, μειωμένη μυϊκή δύναμη τόσο στα χέρια όσο και στα πόδια και μειωμένα οστεοτενόντια αντανακλαστικά. Οι γλωσσικές δεξιότητες της ασθενούς ήταν φτωχές για την ηλικία της, είχε μέτρια νοητική υστέρηση και ήταν απρόσεκτη και παρορμητική. Είχε κακή βλεμματική επαφή και παρουσίαζε στερεότυπες και επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Η τελική διάγνωση ήταν Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή - Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς και μέτρια νοητική υστέρηση. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το ηχοκαρδιογράφημα, η ακτινογραφία θώρακα, το ΗΕΓ, η ακτινογραφία θώρακα, το ηλεκτρομυογράφημα και οι αναλύσεις της ταχύτητας αγωγής του περονιαίου και του κνημιαίου νεύρου ήταν όλα φυσιολογικά.



Εικόνα 3.10.1: Ηλεκτροκαρδιογράφημα της ασθενούς με ανεπάρκεια καρνιτίνης (Guevara-Campos et al., 2019)



Εικόνα 3.10.2: MRI της ασθενούς με ανεπάρκεια καρνιτίνης (Guevara-Campos et al., 2019)

- (A,B) Οι εγκάρσιες διατομές δείχνουν διακριτή ασυμμετρία των πλάγιων κοιλιών. Η δεξιά πλευρά είναι μεγαλύτερη (βλ. τα μαύρα βέλη).

- (C) Η οβελιαία διατομή δείχνει διακριτό μετωπιαίο υποσκληρίδιο ύγρωμα (βλ. τα λευκά βέλη).

Η τιμή της ελεύθερης καρνιτίνης στο πλάσμα ήταν μειωμένη. Η μοριακή ανάλυση έδειξε μια παραλλαγή σε γονίδιο που έχει αναφερθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης. Η θεραπεία της ασθενούς περιελάμβανε 200 mg/kg καρνιτίνης την ημέρα μαζί με ένα σύμπλεγμα βιταμινών Β, χωρισμένο σε δύο ημερήσιες δόσεις, επειδή δεν έτρωγε φρούτα. Στη συνέχεια, η εν λόγω ασθενής άρχισε να φοιτά σε ειδικό σχολείο όπου είχε καλή προσαρμογή. Η μυϊκή αδυναμία και οι γλωσσικές της δεξιότητες βελτιώθηκαν, αλλά παρέμεινε απρόσεκτη. Εξακολουθούσε να έχει αυτιστικά χαρακτηριστικά, αν και η νοητική υστέρηση της βελτιώθηκε σε σχέση με τη γνωστική της λειτουργία πριν από τη διάγνωση της ανεπάρκειας καρνιτίνης και τη θεραπεία με καρνιτίνη. Ακόμα και με τη θεραπεία, συνέχισε να παρουσιάζει ορισμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας (Guevara-Campos et al., 2019).

Ακολουθεί η περιγραφή ενός ασθενή 4 ετών. Οι γονείς του στην ηλικία των 12-18 μηνών άρχισαν να παρατηρούν υπερκινητικότητα, κακή βλεμματική επαφή, έλλειψη κοινής προσοχής και ενδιαφέρον για αντικείμενα αντί για ανθρώπους. Ένας συγγενής από την πλευρά του πατέρα είχε ιστορικό καθυστέρησης ομιλίας που ξεκίνησε σε ηλικία 1 έτους. Ο ασθενής αρχικά είχε λάβει διάγνωση Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής - Μη Προσδιοριζόμενης Αλλιώς σε ηλικία 2,5 ετών. Σε ηλικία 2 ετών και 9 μηνών, παρουσίασε ένα επεισόδιο αναπτυξιακής παλινδρόμησης που χαρακτηρίστηκε αρχικά από διέγερση και επιθετικότητα, η οποία εξελίχθηκε σε λήθαργο, κακή διέγερση και απώλεια των προηγούμενων αποκτηθέντων αναπτυξιακών ορόσημων, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών δεξιοτήτων, της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και κυρίως της ομιλίας. Περίπου δύο εβδομάδες πριν από το παλινδρομικό επεισόδιο, του είχε χορηγηθεί θεραπεία με αντιβιοτικά για λοίμωξη του λαιμού. Κατά την έναρξη αυτού του επεισοδίου, οι γονείς του ανέφεραν ότι έπασχε ταυτόχρονα από πιθανή ιογενή γαστρεντερίτιδα. Η αναπτυξιακή παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε σε περίπου δύο εβδομάδες και διήρκεσε τέσσερις μήνες προτού αρχίσει να ανακτά σιγά-σιγά τις χαμένες δεξιότητες. Κατά τη διάρκεια αυτών των τεσσάρων μηνών, οι γονείς του ξεκίνησαν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη (επειδή είχε αλλεργία) σε αναζήτηση πιθανής θεραπείας και ανέφεραν ότι άρχισε να βελτιώνεται μέσα σε δύο ημέρες μετά την έναρξη αυτής της αλλαγής στην διατροφή του. Σταδιακά ανέκτησε όλες τις προηγούμενες δεξιότητες σε διάστημα περίπου 1,5 έτους και διατήρησε

την διαίτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη. Στην ηλικία των 3 ετών αξιολογήθηκε με τη χρήση του Προγράμματος Διαγνωστικής Παρατήρησης του Αυτισμού (ADOS) που χορηγήθηκε από τον κλινικό ψυχολόγο του σχολείου του στο πλαίσιο της συνολικής αξιολόγησης και πληρούσε τα κριτήρια για ΔΑΦ. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν κάποια ασυνήθιστα αισθητηριακά ενδιαφέροντα και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Σε ηλικία 4 ετών και 6 μηνών, διαγνώστηκε με ΔΑΦ από αναπτυξιολόγο παιδίατρο με βάση το ιστορικό, την εξέταση, την προηγούμενη θετική αξιολόγηση ADOS και τη συνολική κλινική εντύπωση. Η κατάσταση της υγείας του παρέμεινε φυσιολογική μέχρι την ηλικία των 4 ετών και 11 μηνών, όταν παρουσίασε και πάλι ένα επεισόδιο σοβαρής αναπτυξιακής παλινδρόμησης, οπότε και προσήλθε στο Κολέγιο Ιατρικής Baylor στο Χιούστον των Ηνωμένων Πολιτειών. Το δεύτερο επεισόδιο ήταν πολύ παρόμοιο με το πρώτο, καθώς ξεκίνησε και αυτό με διέγερση και επιθετικότητα, ακολουθούμενο από λήθαργο, κακή διέγερση και απώλεια των προηγούμενων αποκτηθέντων δεξιοτήτων. Οι γονείς δεν ανέφεραν γαστρεντερίτιδα την δεύτερη φορά και διατηρούσαν την διαίτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη από το πρώτο επεισόδιο. Η φυσική εξέταση δεν είχε κάποιο εύρημα. Στη νευρολογική του εξέταση φάνηκε μια γενικευμένη υποτονία. Η MRI εγκεφάλου που πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικό ίδρυμα τρεις μήνες πριν από την παρουσίαση δεν ήταν αξιοσημείωτη. Είχε κάνει μια σειρά μεταβολικών εξετάσεων επίσης σε εξωτερικό ίδρυμα, οι οποίες ήταν όλες εντός φυσιολογικών ορίων εκτός από την κέτωση των ούρων, τη χαμηλή κρεατίνη στα ούρα και τη χαμηλή ολική ομοκυστεΐνη πλάσματος. Οι δύο τελευταίες βρέθηκε ότι είναι φυσιολογικές ύστερα από επαναληπτικό έλεγχο. Διαπιστώθηκε ότι έχει μετάλλαξη σε γονίδιο που σχετίζεται με τη βιοσύνθεση της καρνιτίνης, και ταυτόχρονη ανεπάρκεια καρνιτίνης. Μετά από οκτώ ημέρες από την πρώτη παρουσίασή του στην κλινική για το δεύτερο υποτροπιάζον επεισόδιο, του χορηγήθηκε συμπληρωματική καρνιτίνη σε δοσολογία 200 mg/kg ανά ημέρα. Από την οικογένεια αναφέρθηκε ότι η θεραπεία είχε θετικό αντίκτυπο στο παιδί. Μέσα στον πρώτο μήνα παρατηρήθηκε βελτίωση στη γλώσσα, στη μη λεκτική έκφραση και στη σχέση του με τους άλλους ανθρώπους. Γενικότερα φάνηκε να ανακτά τις βασικές γλωσσικές, αδρές και λεπτές δεξιότητες. Τρεις μήνες αφότου ξεκίνησε η θεραπεία, κατάφερε να ανακτήσει πλήρως τα ορόσημα που είχε χάσει και να σημειώσει περαιτέρω εξέλιξη. Αυτό περιελάμβανε το να κοιτάζει τους γονείς του και να χαμογελάει, να έχει κοινή προσοχή, καθώς και επίγνωση και ενδιαφέρον για τους άλλους ανθρώπους. Επιπλέον, τα επίπεδα καρνιτίνης στο πλάσμα του βρίσκονταν πλέον εντός του φυσιολογικού εύρους. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι ο ασθενής είχε καλύτερη κοινωνική αλληλεπίδραση και γλωσσικές δεξιότητες όσο λάμβανε δόσεις καρνιτίνης των

200 mg/kg την ημέρα και άνω, ενώ οι δεξιότητες επικοινωνίας του επιδεινώνονταν όταν η δόση ήταν χαμηλότερη από αυτό. Ωστόσο, δόσεις που ξεπερνούσαν την προτεινόμενη ποσότητα δημιουργούσαν γαστρεντερικά προβλήματα (Ziats et al., 2015).

3.11 Ασθενείς με αυτισμό και προπιονική οξυαιμία

Αναδρομική μελέτη περιελάμβανε οκτώ ασθενείς με προπιονική οξυαιμία. Για να συμμετάσχουν στην μελέτη, η προπιονική οξυαιμία των ασθενών έπρεπε να επιβεβαιωθεί σε ινοβλάστες, σε δύο κέντρα, μεταξύ 1995 και 2015. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 3 και 20 ετών. Και οι οκτώ ασθενείς εμφάνισαν χαρακτηριστικά που παρέπεμπαν σε αυτισμό, συμπεριλαμβανομένων επαναλαμβανόμενων κινήσεων ή χτυπήματος των χεριών, τελετουργικής και στερεοτυπικής συμπεριφοράς (τρεις ασθενείς), μη φυσιολογικής κοινωνικής αλληλεπίδρασης (επτά ασθενείς), δυσκολιών επικοινωνίας (όλοι οι ασθενείς) και ακαμψίας στον προγραμματισμό (όλοι οι ασθενείς). Οι πέντε είχαν επίσημη διάγνωση ΔΑΦ, εκ των οποίων οι τέσσερις διαγνώστηκαν μεταξύ 2 και 5 ετών, και ένας διαγνώστηκε ακόμη και πριν από τη διάγνωση της προπιονικής οξυαιμίας. Αρκετοί ασθενείς είχαν ήπια έως μέτρια κινητική καθυστέρηση, αλλά μόνο δύο είχαν πλήρως φυσιολογική κινητική ανάπτυξη. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ήπια έως μέτρια νοητική αναπηρία με εξαίρεση έναν που είχε φυσιολογική νοημοσύνη. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε παλινδρόμηση. Άλλα νευρολογικά χαρακτηριστικά περιελάμβαναν απουσία ομιλίας σε τρεις, υποτονία σε δύο, ανώμαλη βάδιση σε δύο και σπαστικότητα στην μοναδική γυναίκα ασθενή. Σε δύο ασθενείς υπήρχε συμμετοχή των βασικών γαγγλίων στην MRI, αλλά δεν ήταν αυτοί που είχαν την επίσημη διάγνωση ΔΑΦ. Η θεραπεία αποτελούνταν από δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες, αλλά υψηλή σε θερμίδες. Τα συμπληρώματα καρνιτίνης και βιοτίνης ήταν απαραίτητα για όλους. Σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν χορηγήθηκε φόρμουλα με βάση τα αμινοξέα, ελεύθερη από τα πρόδρομα αμινοξέα του προπιονυλο-CoA, μαζί με φόρμουλα χωρίς πρωτεΐνες με επιπλέον θερμίδες από υδατάνθρακες και λίπη (Witters et al., 2016).

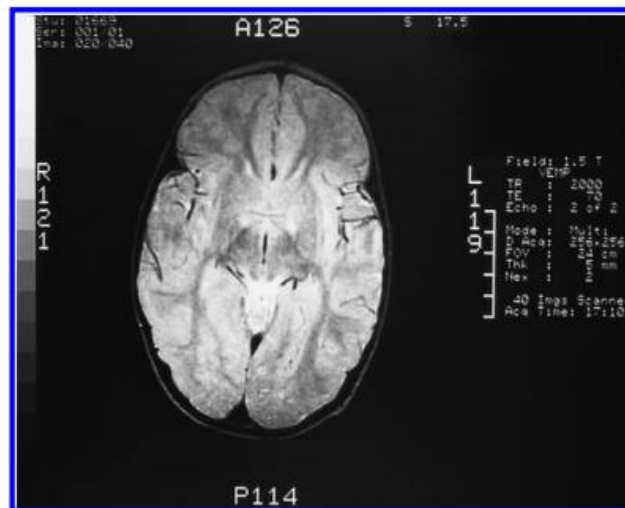
Ένα κορίτσι με συγγενείς γονείς διαγνώστηκε με προπιονική οξυαιμία από τη γέννησή του. Δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Σε ηλικία 6 εβδομάδων, παρουσίασε υπεραμμωναιμία χωρίς μεταβολική οξέωση. Στη συνέχεια,

παρουσίασε συχνά επεισόδια μεταβολικής οξέωσης, υπεραμμοναιμία και υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. Χορηγήθηκε θεραπεία με καρνιτίνη και βενζοϊκό νάτριο, η οποία αργότερα άλλαξε σε καργλουμικό οξύ λόγω επαναλαμβανόμενων υπεραμμοναιμικών επεισοδίων. Μέσω της αναπτυξιακής αξιολόγησης που έγινε όταν η ασθενής ήταν 8 ετών, φάνηκε ότι οι γνωστικές, γλωσσικές και αδρές κινητικές της δεξιότητες παρομοιάζονταν με αυτές ενός παιδιού 21-24 μηνών, ενώ οι λεπτές με αυτές ενός παιδιού 24 μηνών. Οι κοινωνικές της δεξιότητες βρίσκονταν στο επίπεδο των 24-30 μηνών. Η εξέταση του ΚΝΣ αποκάλυψε ήπια υποτονία. Το ΗΕΓ και η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου δεν αποκάλυψε κάποιο εύρημα. Η MRI δεν διενεργήθηκε λόγω άρνησης των γονέων. Η προπιονυλοκαρνιτίνη της ήταν 106-114 - αρκετά αυξημένη από το φυσιολογικό που είναι $<10 \mu\text{mol/l}$. Η ελεύθερη καρνιτίνη ήταν επίσης αυξημένη στα 100-287, τιμή που ξεπερνά το φυσιολογικό (6-72 $\mu\text{mol/l}$). Η ασθενής είχε προβληματική συμπεριφορά, όπως δυσκολία αλληλεπίδρασης με συνομήλικα παιδιά, φτωχές γλωσσικές δεξιότητες και άρνηση ακολουθίας εντολών, τα οποία έκαναν αναγκαία την επίσκεψη σε παιδοψυχίατρο. Αυτές οι συμπεριφορές ξεκίνησαν πριν από την ηλικία των 3 ετών και αρχικά αποδόθηκαν στη νοητική της υστέρηση. Παρακολουθούσε κινούμενα σχέδια αρκετές ώρες μέσα στην ημέρα και έβλεπε τις αγαπημένες της σκηνές ξανά και ξανά, ενώ θύμωνε αν κάποιος την διέκοπτε. Της άρεσε να περιστρέφει χρωματιστά στυλό, να τα κρατάει με συγκεκριμένο τρόπο και να τα χτυπάει επανειλημμένα. Περπατούσε σε κύκλους, χτυπούσε τα χέρια της, ειδικά όταν χαιρόταν, άναβε και έσβηνε επανειλημμένα τα φώτα και περιστασιακά μύριζε τα μαλλιά της μητέρας της. Το παιχνίδι της στερείτο φαντασίας. Δεν επιδίωκε την στενή επαφή και αλληλεπίδραση με τους συνομηλικούς της. Η ομιλία της περιελάμβανε λίγες λέξεις, όμως επαναλάμβανε ατάκες από τα αγαπημένα της κινούμενα σχέδια. Δεν είχε βλεμματική επαφή με τους συνομιλητές της ούτε έδειχνε αντικείμενα από απόσταση. Οι εκφράσεις του προσώπου της ήταν περιορισμένες. Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, ήταν περιποιημένη και δεν ήταν επιθετική ή βίαιη. Ωστόσο, δεν φαινόταν να έχει επίγνωση των προσωπικών ορίων. Για παράδειγμα, ενίοτε άπλωνε το χέρι της πέρα από το γραφείο και προσπαθούσε να αρπάξει το στυλό από το χέρι του εξεταστή χωρίς καν να τον κοιτάξει. Οι γονείς της συμπλήρωσαν το Ερωτηματολόγιο Κοινωνικής Επικοινωνίας (SCQ) και η βαθμολογία που έλαβε στον τομέα της συμπεριφοράς ήταν 19, η οποία είναι πάνω από το όριο για αυτισμό. Βάσει του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης, και της βαθμολογίας στο SCQ, έλαβε από τον ψυχίατρο τη διάγνωση της αυτιστικής διαταραχής, σύμφωνα με το DSM-IV (Al-Owain et al., 2013).

Οι Grünert et al. (2013) ερεύνησαν 55 ασθενείς με προπιονική οξυαιμία από συνολικά 16 μεταβολικά κέντρα στη Γερμανία, την Αυστρία και την Ελβετία. Όλοι τους εξετάστηκαν στο αντίστοιχο μεταβολικό κέντρο μεταξύ Σεπτεμβρίου 2007 και Μαρτίου 2008. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς κάτω των 20 ετών, ηλικίας από 5 ημερών έως 18,6 ετών. Περισσότεροι από τους μισούς παρουσίασαν ανωμαλίες που συναντώνται στον αυτισμό, όπως ψυχοκινητική καθυστέρηση και καθυστέρηση στην ανάπτυξη του λόγου. Η πιο συχνή ανωμαλία της MRI παρατηρήθηκε στα βασικά γάγγλια.

3.12 Ασθενείς με αυτισμό και μεθυλμαλονική οξυαιμία

Ένα αγόρι με μεθυλμαλονική οξυαιμία τύπου κοβαλαμίνης A που ανταποκρίνεται στη B₁₂ είχε ένα μοναδικό σοβαρό επεισόδιο οξέωσης, αλλά η συμπεριφορά του ήταν σε τέτοιο βαθμό ασυνήθιστη που είχε χαρακτηριστεί ως αυτιστικό. Η MRI αποκάλυψε ανωμαλία στα βασικά γάγγλια (Nyhan et al., 2020).



Εικόνα 3.12: MRI του ασθενούς με μεθυλμαλονική οξυαιμία (Nyhan et al., 2020)

Ασθενείς με μεθυλμαλονική οξυαιμία που διαγνώστηκαν από τις αρχές του 1970 στο Hôpital Necker Enfants Malades του Παρισιού συμμετείχαν σε μελέτη. Τελικά επιλέχθηκαν 26 ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στη βιταμίνη B₁₂ in vivo και in vitro. Οι 16 είχαν νεογνική - πρώιμη έναρξη και οι υπόλοιποι 10 είχαν όψιμη έναρξη. Τα συνήθη χαρακτηριστικά των ατόμων με πρώιμη έναρξη όσον αφορά την συμπεριφορά τους ήταν η επιθετικότητα, η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και η αυτιστική συμπεριφορά (Van der Meer et al., 1994).

Από το 1970 έως το 1996 στο Great Ormond Street Hospital for Children στο Λονδίνο εξετάστηκαν 35 ασθενείς με μεθυλμαλονική οξυαιμία, οι οποίοι αποτέλεσαν ομάδα μελέτης. Τα κριτήρια διάκρισής τους σε ομάδες ήταν η ανταπόκριση ή όχι στην κοβαλαμίνη και η ηλικία έναρξης της διαταραχής. Τα άτομα που είχαν καλή ανταπόκριση στην κοβαλαμίνη είχαν ηπιότερες και λιγότερες επιπλοκές από τους άλλους ασθενείς. Ένας ασθενής από την ομάδα που ανταποκρίθηκε στην κοβαλαμίνη είχε ήπια αναπτυξιακή καθυστέρηση, δυσπραξία, αυτιστικά χαρακτηριστικά και χαμηλή πυκνότητα στη λευκή ουσία στην εγκεφαλική απεικόνιση (Nicolaidis et al., 1998).

Για την υλοποίηση της ακόλουθης έρευνας, επιστρατεύτηκαν 23 άτομα ηλικίας κυρίως από 19 έως 35 ετών με ανεπάρκεια κοβαλαμίνης Α που παρακολουθούνταν στη Μεταβολική Μονάδα Charles Dent του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λονδίνου και από μέλη της Γαλλικής Εταιρείας για τη Μελέτη Εγγενών Σφαλμάτων του Μεταβολισμού (SFEIM). Στην πλειονότητα των ασθενών, η διαταραχή ξεκίνησε στην παιδική ηλικία με οξεία νευρολογική επιδείνωση. Δύο από αυτούς είχαν αυτιστικά χαρακτηριστικά (Marelli et al., 2022).

3.13 Περίπτωση με αυτισμό και ισοβαλερική οξυαιμία

Από τον Ιούνιο του 2017 έως τον Ιούλιο του 2019 συμπεριλήφθηκαν συνολικά 51 άτομα από το Μεξικό, ηλικίας από 6 έως 15 ετών, ως συμμετέχοντες στη μελέτη «The Intellectual Developmental Disorders Mexico Study» των Lazcano-Ponce et al. (2016). Οι συμμετέχοντες συγκεντρώθηκαν σε μια παιδοψυχιατρική κλινική στην πόλη του Μεξικού. Οι 33 από τους 51 είχαν ΔΑΦ, είτε ως μοναδική διαταραχή είτε ταυτόχρονα με νοητική υστέρηση ή/και ΔΕΠΥ. Διενεργήθηκε μεταβολικός έλεγχος, κατά τον οποίο ένα κορίτσι διαγνώστηκε με ισοβαλερική οξυαιμία.

Η ασθενής ήταν 11 ετών με κλινική διάγνωση του συνδρόμου Asperger και ερευνητική διάγνωση της ΔΑΦ. Ήταν η πρώτη κόρη μη συγγενών, υγιών γονέων χωρίς επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό. Η εγκυμοσύνη είχε ομαλή πορεία με καισαρική τομή στις 39 εβδομάδες κύησης (λόγω πρόωρης ρήξης μεμβρανών) χωρίς διαστολή του τραχήλου της μήτρας, με βαθμολογία Apgar 9-9, και η ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο ως φυσιολογικό νεογνό. Κατά τους πρώτους μήνες της ζωής της, ήταν ένα ανήσυχο νεογνό. Στους 18 μήνες σταμάτησε να επικοινωνεί λεκτικά. Στην ηλικία των 3 ετών, παρουσίασε

ευερεθιστότητα που εναλλασσόταν με υπνηλία, αναστολή των νευροαναπτυξιακών ορόσημων, γλωσσική καθυστέρηση, επαναλαμβανόμενο παιχνίδι και δυσκολίες στην κοινωνικοποίηση. Επιπλέον, αρνούταν να φάει πλούσιες σε πρωτεΐνες τροφές και προτιμούσε τα λαχανικά και τα φρούτα. Στην ίδια ηλικία, διαγνώστηκε από παιδοψυχίατρο με σύνδρομο Asperger, το οποίο είχε υποπτευθεί πρώτος ο παιδίατρός της. Σε ηλικία 6 ετών, η ασθενής παρουσίασε ένα επεισόδιο εμέτου, αφυδάτωσης και κοιλιακού άλγους που διαγνώστηκε ως σκωληκοειδίτιδα και για το οποίο χειρουργήθηκε. Στην ηλικία των 11 ετών, έλαβε τη διάγνωση της ισοβαλικτικής οξυαιμίας. Η ανίχνευση μεταβολιτών σχετικών με την ισοβαλικτική οξυαιμία στις εξετάσεις αίματος και ούρων επιβεβαίωσαν την διάγνωση. Ξεκίνησε δίαιτα περιορισμένη σε λευκίνη, συμπληρωμένη με ιατρική φόρμουλα χωρίς λευκίνη, 100 mg/kg καρνιτίνης και γλυκίνης ημερησίως. Μετά τη θεραπεία, παρουσίασε βελτίωση στην κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση. Επί του παρόντος, η ασθενής χαμογελάει, έχει καλή βλεμματική επαφή και κατανοεί χειρονομίες. Έχει ενδιαφέρον για τους συνομηλίκους και διατηρεί κοινωνική αλληλεπίδραση. Η ασθενής εμφανίζει μερικές φορές επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά σχετικά με μια ταινία, αλλά είναι πιο ευέλικτη γενικά. Περιστασιακά παραπονιέται ότι άλλα παιδιά τη χλευάζουν. Επιπλέον, τα πηγαίνει καλά στο σχολείο και έχει καλή ποιότητα ζωής δίχως να αντιμετωπίζει κάποιο πρόβλημα υγείας (Márquez-Caraveo et al., 2021).

3.14 Περιστατικά με αυτισμό και γλουταρική οξυαιμία τύπου I

Ένας πεντάχρονος ασθενής από την μελέτη των Kiykim et al. (2016) διαγνώστηκε με ΔΑΦ εξαιτίας καθυστερημένης ομιλίας, μειωμένης κοινωνικοποίησης και υπερκινητικότητας που άρχισαν μετά την ηλικία των 2,5 ετών. Έως και την έναρξη των συμπτωμάτων, είχε κατακτήσει τα αναμενόμενα αναπτυξιακά ορόσημα για την ηλικία του. Κατά τη φυσική του εξέταση διαπιστώθηκε μακροκεφαλία. Είχε δυσκολία στην αμοιβαία κοινωνικοποίηση, αλλά όχι στη διαχείριση θυμού. Το προφίλ ακυλοκαρνιτίνης και τα επίπεδα ελεύθερης καρνιτίνης ήταν χαμηλά, ενώ τα επίπεδα γλουταρυλοκαρνιτίνης ήταν αυξημένα, όπως και του γλουταρικού οξέος και του 3-OH-γλουταρικού οξέος από την ανάλυση οργανικών οξέων στα ούρα. Η απεικόνιση του εγκεφάλου αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη συμμετρική συμμετοχή της υποφλοιώδους λευκής ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς και ατροφία των οφθαλμών. Διαγνώστηκε θετικός για γλουταρική οξυαιμία τύπου I ύστερα από μοριακή

ανάλυση όπου ανιχνεύτηκε σχετική μετάλλαξη γονιδίου. Ξεκίνησε θεραπεία με 100 mg/kg καρνιτίνης την ημέρα, 100 mg ριβοφλαβίνης την ημέρα και χορήγηση 100 mg συνένζυμου Q10 την ημέρα από το στόμα. Ξεκίνησε επίσης δίαιτα περιορισμένη σε τρυπτοφάνη και λυσίνη. Ο ασθενής επωφελήθηκε από την θεραπεία, καθώς η θετική αλλαγή στη συμπεριφορά του ήταν αισθητή.

Στην παρακάτω μελέτη συμμετείχαν 320 παιδιά με ΔΑΦ και στα οκτώ από αυτά εντοπίστηκαν κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές. Το 13,12% των παιδιών εκδήλωσε διαταραχές στο ΗΕΓ και το 8,43% διαταραχές στην MRI. Ακολουθεί το περιστατικό που διαγνώστηκε με γλουταρική οξυαιμία τύπου I. Ένα αγόρι 8 ετών από γονείς χωρίς συγγενική σχέση διαγνώστηκε με ΔΑΦ εξαιτίας καθυστέρησης στην ομιλία και δυσκολίας στην κοινωνικοποίηση. Είχε νοητική υστέρηση, παρουσίαζε έλλειψη ενδιαφέροντος για το περιβάλλον και στερεότυπες κινήσεις. Η φυσική του εξέταση ήταν φυσιολογική. Το ΗΕΓ ήταν φυσιολογικό, όμως η MRI εγκεφάλου αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη συμμετρική συμμετοχή της υποφλοιώδους λευκής ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς. Η αμμωνία και το γαλακτικό οξύ ορού ήταν φυσιολογικά, ενώ η εξέταση αερίων αρτηριακού αίματος έδειξε αντισταθμισμένη μεταβολική οξέωση. Η ανάλυση ιχνοστοιχείων και αμινοξέων πλάσματος ήταν φυσιολογικές. Σημαντική κρίθηκε η ανάλυση οργανικών οξέων στα ούρα του, η οποία έδειξε αυξημένα επίπεδα γλουταρικού οξέος και 3-OH-γλουταρικού οξέος. Η θεραπευτική αγωγή του ασθενούς συνδύαζε την δια του στόματος χορήγηση 100 mg ριβοφλαβίνης και 100 mg του συνένζυμου Q10 την ημέρα, την χορήγηση 100 mg/kg καρνιτίνης την ημέρα και την δίαιτα περιορισμένη σε τρυπτοφάνη και λυσίνη (El Fotoh et al., 2019).

Επτά παιδιά με γλουταρική οξυαιμία τύπου I διαγνώστηκαν στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Hacettepe. Η ηλικία των παιδιών κατά τη στιγμή της νευροφυσιολογικής αξιολόγησης ήταν μεταξύ 11 και 36 μηνών. Ένα αγόρι 36 μηνών είχε συμπτώματα αυτισμού που χαρακτηρίζονταν από έλλειψη γλωσσικών και κοινωνικών δεξιοτήτων, κακή βλεμματική επαφή και στερεοτυπική συμπεριφορά. Επιπροσθέτως, είχε γενικευμένη καθυστέρηση στην ανάπτυξη και μέτριας βαρύτητας νοητική υστέρηση. Η MRI του έδειξε εγκεφαλική και παρεγκεφαλιδική ατροφία και στο ΗΕΓ καταγράφηκε φυσιολογικός ύπνος (Yalnizoğlu et al., 2005).

3.15 Περιστατικά με αυτισμό και ανεπάρκεια βιοτινιδάσης

Η πρώτη περίπτωση ασθενή με μερική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης και αυτισμό αναφέρεται από τους Zaffanello et al. (2003). Η ανεπάρκεια βιοτινιδάσης διαγνώστηκε όταν το παιδί ήταν 4 ετών. Αρχισε να λαμβάνει θεραπεία με 10 mg βιοτίνης ημερησίως, όμως τα αυτιστικά χαρακτηριστικά δεν εξαλείφθηκαν. Ο μικρότερος αδελφός του παιδιού διαγνώστηκε επίσης με μερική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης μέσω νεογνικού ελέγχου. Του χορηγήθηκε βιοτίνη (10 mg ημερησίως) και δεν παρουσίασε κανένα πρόβλημα στην ανάπτυξη ή τη συμπεριφορά του. Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία της ανεπάρκειας βιοτινιδάσης του πρώτου παιδιού μπορεί να οδήγησε σε ανεπάρκεια βιοτίνης στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα σοβαρά νευρολογικά προβλήματα όπως στερεοτυπικές και αυτιστικές συμπεριφορές που δεν μπορούσαν να διορθωθούν παρά τη μεταγενέστερη χορήγηση βιοτίνης. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ανεπάρκειας βιοτινιδάσης είναι σημαντική για την αποφυγή μη αναστρέψιμων νευρολογικών βλαβών (Zaffanello et al., 2003).

Μία ασθενής 3,5 ετών από την μελέτη των Kiykim et al. (2016) είχε μειωμένη αμοιβαία επικοινωνία και έλλειψη βλεμματικής επαφής που ξεκίνησε από την ηλικία των 15 μηνών. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ήταν υπερκινητική και παρατηρήθηκε ηπατομεγαλία και στραβισμός. Οι γονείς της δεν ανέφεραν τριχόπτωση ή δερματικές εκδηλώσεις. Το επίπεδο της βιοτινιδάσης ήταν στο 1,6 IU/L (φυσιολογικό εύρος: >3,5 IU/L). Η ανάλυση οργανικών οξέων στα ούρα της ήταν φυσιολογική. Η απεικόνιση του εγκεφάλου αποκάλυψε ήπια υποπλασία του κερκοφόρου σώματος. Η ασθενής ξεκίνησε την από του στόματος υποκατάσταση της βιοτίνης σε δόση 5 mg ημερησίως. Οι θετικές επιδράσεις της θεραπείας αφορούσαν στην ενίσχυση της κοινωνικότητας, της βλεμματικής επαφής και στην ελάττωση της υπερκινητικότητας. Δυστυχώς δεν επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση.

Δύο ασθενείς με μερική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης εντοπίστηκαν στην έρευνα των Yoldas et al. (2021). Ο πρώτος παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία Παιδιατρικού Μεταβολισμού μετά το νεογνικό screening test όπου διαγνώστηκε με μερική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης σε ηλικία 1 μηνός. Η δραστηριότητα της βιοτινιδάσης του ασθενούς ήταν χαμηλή (1.77 U/L και 1.60 U/L), γεγονός που συνάδει με μερική ανεπάρκεια, και βρέθηκε γονιδιακή μετάλλαξη. Οι γονείς του δεν ανέφεραν δερματικές εκδηλώσεις ή τριχόπτωση. Η θεραπεία περιελάμβανε την από του στόματος υποκατάσταση της βιοτίνης σε δόση 5 mg ημερησίως.

Όταν ήταν 18 μηνών, ο ασθενής διαγνώστηκε στο φάσμα λόγω ελλειμμάτων στην κοινωνικο-συναισθηματική αμοιβαιότητα, όπως η φτωχή λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία. Στις επισκέψεις που ακολούθησαν εμφάνισε επιληπτικές κρίσεις.

Ο δεύτερος ασθενής διαγνώστηκε 4 ημερών με μερική ανεπάρκεια βιοτινιδάσης ύστερα από το νεογνικό screening test. Η δραστηριότητα της βιοτινιδάσης του ήταν χαμηλή – αρχικά 3,07U/L και έπειτα 2,00 U/L. Επίσης, βρέθηκε μετάλλαξη γονιδίου. Οι γονείς του δεν ανέφεραν δερματικές εκδηλώσεις ή τριχόπτωση. Ξεκίνησε την από του στόματος υποκατάσταση βιοτίνης σε δόση 5 mg ημερησίως. Όταν ήταν 30 μηνών, η μειωμένη αμοιβαία επικοινωνία του και οι στερεοτυπικές κινήσεις έγιναν η αιτία να διαγνωστεί με ΔΑΦ. Παρόλο που λάμβανε συνεχιζόμενη θεραπεία με βιοτίνη και θεραπεία ειδικής αγωγής, ο ασθενής δεν κατάφερε να αποκατασταθεί πλήρως (Yoldaş et al., 2021).

3.16 Βλεννοπολυσακχαριδώσεις και αυτισμός

Σε έρευνα με παιδιά από την Αγγλία με διάγνωση MPS I-H (σύνδρομο Hurler), οι βαθμολογίες στην Κλίμακα Κοινωνικής Ανταπόκρισης (SRS) του 23% (5/22) ήταν στο σοβαρό εύρος του αυτισμού και του 36% (8/22) στο ήπιο προς μέτριο εύρος (Lehtonen et al., 2018).

Αυτό το περιστατικό αποτελεί την πρώτη αναφορά για ΔΑΦ σε παιδί με MPS II (σύνδρομο Hunter). Συμπτώματα που σχετίζονται με τον αυτισμό δεν έχουν αναφερθεί προηγουμένως σε παιδιά με αυτό το σύνδρομο και η εν λόγω περίπτωση μπορεί να καταδεικνύει την συννοσηρότητα ΔΑΦ και συνδρόμου Hunter. Όταν οι κλινικοί παρατηρούν συμπτώματα που μοιάζουν με τον αυτισμό, θα πρέπει να διερευνούν την τυχόν ύπαρξη του συνδρόμου Hunter. Το περιστατικό είναι ένα αγόρι 2,5 ετών με καθυστέρηση λόγου εισήχθη στο Τμήμα Ψυχιατρικής Παιδιών και Εφήβων του Πανεπιστημίου Adnan Menderes στο Αϊδίνιο της Τουρκίας. Στην ηλικία του 1,5 έτους, οι δεξιότητες κοινωνικής επικοινωνίας του ήταν ανεπαρκείς και δεν ήταν πρόθυμο να παίξει με συνομηλίκους. Παρουσίαζε επίσης έντονο κλάμα και ξεσπάσματα θυμού σε κοινωνικές περιστάσεις. Η μητέρα του δήλωσε ότι είχε συνήθως περιορισμένη βλεμματική επαφή, δεν ανταποκρινόταν στο όνομά του και εμφάνιζε ορισμένα περιοριστικά πρότυπα συμπεριφοράς που εκδηλώνονταν με επαναλαμβανόμενη, επίμονη και υπερβολική χρήση μολυβιών. Επιπλέον, αντιδρούσε όταν κάποιος επιχειρούσε να του πάρει το μολύβι. Κατά την αρχική ψυχιατρική αξιολόγηση, ο λόγος του δεν ήταν

λειτουργικός και περιορίζονταν μόνο σε μερικές συλλαβές και ακατάλληλες χειρονομίες. Αδυνατούσε να κάνει βλεμματική επαφή, να εκτελέσει εντολές και το ενδιαφέρον του για παιχνίδια ήταν αναιμικό. Επιπλέον, παρατηρήθηκε έλλειψη κοινής προσοχής και συχνά μουτζούρωνε το φύλλο κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Δεν καταγράφηκαν πρόσθετες στερεοτυπικές κινήσεις κατά την εξέταση. Η βαθμολογία του στη Λίστα Ελέγχου Συμπεριφοράς Αυτισμού (ABC) ήταν 91. Η φυσική του εξέταση αποκάλυψε ότι είχε οστικές παραμορφώσεις, συμπεριλαμβανομένης της βραχύτητας των περιφερικών αρθρώσεων, ιδίως στα χέρια, ενώ υπήρχαν επίσης δυσμορφικά χαρακτηριστικά του προσώπου με διογκωμένο κεφάλι, προεξέχουσα γλώσσα και κοντό λαιμό. Επιπλέον, είχε μογγολική μπλε κηλίδα στην πλάτη του. Με βάση όλα τα παραπάνω, τέθηκε η διάγνωση ΔΑΦ και ο ασθενής παραπέμφθηκε σε παιδονευρολογική κλινική με πιθανή διάγνωση νευρομεταβολικής διαταραχής. Η MRI του εγκεφάλου του έδειξε ότι υπήρχε μια περιβρεγματική κύστη, διευρυμένη περιαγγειακή απόσταση και διάταση της θωρακικής κοιλότητας συμβατή με ατροφία του φλοιού. Η ακουστική εξέταση αποκάλυψε ήπια απώλεια ακοής. Αυτά τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά και τα ευρήματα της MRI ήταν συμβατά με πιθανή διάγνωση MPS και έτσι ο ασθενής διαγνώστηκε με σύνδρομο Hunter. Έξι μήνες αφότου ξεκίνησε τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και την ειδική εκπαίδευση, κατόρθωσε να επικοινωνεί με λίγες μεμονωμένες λέξεις και να ακολουθεί απλές οδηγίες (Ozbay et al., 2020).



Εικόνα 3.16.1: Σωματική διάπλαση του ασθενή με MPS II και ΔΑΦ (Ozbay et al., 2020)

Όλα τα περιστατικά με MPS III-A ανήκουν στην έρευνα των Yoldas et al. (2021). Ένα κορίτσι διαγνώστηκε με ΔΑΦ σε ηλικία 48 μηνών λόγω καθυστέρησης της αδρής κινητικότητας και δυσκολιών στη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία, αλλά και στη συμπεριφορά. Κατά τη φυσική της εξέταση παρατηρήθηκε κοντό ανάστημα, προεξέχων θώρακας και ηπατοσπληνομεγαλία. Οι βλεννοπολυσακχαρίτες στα ούρα της ήταν 15,23 mg/dl και η δραστηριότητα σουλφαμιδάσης στα λευκοκύτταρα ήταν 0,13 nmol/mg/17 hr (φυσιολογικό εύρος: 3,2-20,4). Έλαβε διάγνωση MPS III-A σε ηλικία 60 μηνών. Έλαβε υποστηρικτική θεραπεία από διεπιστημονική ομάδα και ειδική εκπαίδευση, ωστόσο η πορεία της ασθενούς δεν είχε θετική έκβαση.

Ένα αγόρι διαγνώστηκε με ΔΑΦ λόγω καθυστερημένης ομιλίας, δυσκολίας στην κοινωνικοποίηση και περιορισμένου ενδιαφέροντος για το περιβάλλον του σε ηλικία 5 ετών. Τα σκελετικά του προβλήματα τον οδήγησαν στα εξωτερικά ιατρεία του Παιδιατρικού Μεταβολισμού. Οι βλεννοπολυσακχαρίτες στα ούρα του ήταν 18,12 mg/dl και διαγνώστηκε με MPS III-A σε ηλικία 7 ετών. Έλαβε θεραπεία με διεπιστημονική υποστήριξη και ειδική αγωγή, όμως ούτε σε αυτό το περιστατικό υπήρχε κάποια βελτίωση (Yoldas et al., 2021).

Τα περιστατικά με MPS III-B που θα ακολουθήσουν ανήκουν στην έρευνα των Yoldas et al. (2021). Ένα αγόρι παραπέμφθηκε για επιληπτικές κρίσεις, καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση και μη τυπικής εξωτερικής εμφάνισης. Στην ηλικία των 18 μηνών είχε διαγνωστεί με MPS III-B, ενώ σε ηλικία 48 μηνών έλαβε διάγνωση ΔΑΦ μετά από διαπίστωση των γονέων της μειωμένης αμοιβαίας επικοινωνίας και της έλλειψης βλεμματικής επαφής και της ηχολαλίας. Έλαβε θεραπεία από διεπιστημονική ομάδα και ειδική εκπαίδευση.

Ένα αγόρι 5 ετών διαγνώστηκε με ΔΑΦ βάσει των συμπτωμάτων του, δηλαδή μειωμένη αμοιβαία επικοινωνία και έλλειψη βλεμματικής επαφής, καθώς και ηχολαλία. Είχε αναπτυξιακή καθυστέρηση και αδρά χαρακτηριστικά προσώπου και για αυτό παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του Παιδιατρικού Μεταβολισμού. Η διάγνωση MPS ήταν ένα πιθανό ενδεχόμενο και η δραστηριότητα του ενζύμου ακετυλο-α-γλυκοζαμινιδάση των λευκοκυττάρων βρέθηκε να είναι 0 nmol/hour/mg. Η υποψία για MPS III-B βγήκε αληθινή λαμβάνοντας την επιβεβαιωτική διάγνωση σε ηλικία 6 ετών. Ο ασθενής

ακολούθησε την ίδια θεραπεία με τον προηγούμενο, παρόλα αυτά κανένας από τους δύο δεν παρουσίασε κάποια βελτίωση (Yoldas et al., 2021).

Ένα κορίτσι 7,6 ετών διαγνώστηκε με ΔΑΦ λόγω προβλημάτων κοινωνικοποίησης και έλλειψης ενδιαφέροντος για το περιβάλλον της, καθώς και στερεοτυπικών κινήσεων. Εισήχθη στα εξωτερικά ιατρεία παιδιατρικού μεταβολισμού λόγω άτυπων προτύπων συμπεριφοράς, αδρών χαρακτηριστικών του προσώπου, αδenoειδών εκβλαστήσεων, υπερτροφίας αμυγδαλών και νοητικής υστέρησης. Έγινε διάγνωση MPS III-B σε ηλικία 8,1 ετών μέσω ενζυμικών αναλύσεων. Παρά τη βοήθεια από διεπιστημονική ομάδα θεραπείας, δεν σημειώθηκε κάποια κλινική πρόοδος (Yoldas et al., 2021).

Η ύπαρξη συμπτωμάτων που μοιάζουν με αυτισμό είναι συχνό φαινόμενο στην MPS τύπου III με αποτέλεσμα μεγάλος αριθμός παιδιών να λαμβάνει λανθασμένη διάγνωση αυτισμού. Στη συνέχεια παρατίθεται μια τέτοια περίπτωση. Ένας ασθενής 14 ετών εμφάνισε παλινδρόμηση στην ομιλία του, η οποία άρχισε μετά την ηλικία των 2 ετών, ενώ προηγουμένως αναπτυσσόταν με βάση τα τυπικά αναπτυξιακά ορόσημα για την ηλικία του. Τελικά σταμάτησε να μιλάει εντελώς σε ηλικία 3 ετών και 6 μηνών. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου σημειώθηκαν συχνές πτώσεις και η επιδείνωση της ισορροπίας ήταν προοδευτική. Στη συνέχεια, ο ασθενής παρουσίασε ψυχοκινητική διέγερση, επιθετικότητα, υπερκινητικότητα, αϋπνία και απώλεια του ελέγχου του ουροποιητικού και πρωκτικού σφιγκτήρα. Επιδείκνυε στερεότυπες κινήσεις, όπως το κόψιμο χαρτιού και το χτύπημα κουτιών ξανά και ξανά. Διαγνώστηκε με ΔΑΦ σε ηλικία 6 ετών. Σε ηλικία 7 ετών, έτρωγε κόπρανα και τα άπλωνε στο ίδιο του το σώμα. Σε ηλικία 8 ετών, άρχισε να παρακολουθείται σε ειδικό σχολείο όπου συμμετείχε σε συνεδρίες λογοθεραπείας και εργοθεραπείας χωρίς κάποια θετική αλλαγή. Επίσης, του χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή, η οποία δεν είχε αποτέλεσμα. Καθώς η κατάστασή του εξελισσόταν, οι συμπεριφορές υπερκινητικότητας και επιθετικότητας μειώθηκαν, με σταδιακή και προοδευτική μετάβαση στην υπνηλία από την ηλικία των 9 ετών, ενώ η έντονη υπνηλία εμφανίστηκε γύρω στα 12 έτη. Αρχικά, αν και έπεφτε, μπορούσε να περπατήσει με πατερίτσες, αλλά σε ηλικία 12 ετών και 11 μηνών σταμάτησε εντελώς να περπατάει. Η ικανότητα κατάποσής του ελαττώθηκε με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίος ο ρινογαστρικός σωλήνας για τη σίτισή του και στην ηλικία των 13 ετών, τοποθετήθηκε γαστροστομία. Κατά τη φυσική εξέταση, το βάρος του ήταν 25 κιλά, το ύψος του 1,25 μέτρα και η περίμετρος κεφαλής 53 εκατοστά. Είχε αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, μύτη σέλας, παχιά χείλη, μονόφρυδο, κοντό λαιμό, μακρογλωσσία, προεξέχον

μέτωπο, ξηρά και αραιά μαλλιά, οστεοτενόντια αντανάκλαστικά (3+/4+), γαμψοδακτυλία χεριών, σπαστικότητα στα κάτω άκρα και δυσκαμψία των αρθρώσεων. Η MRI του εγκεφάλου έδειξε ελαφρά διάταση των πλάγιων κοιλιών και της τρίτης κοιλίας. Η MRI της σπονδυλικής στήλης έδειξε αναστροφή της φυσιολογικής αυχενικής καμπυλότητας, αλλοίωση των σπονδυλικών σωμάτων και συμπίεση των πλακών τους. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και το ηλεκτροκαρδιογράφημα υπερφόρτωση της αριστερής κοιλίας. Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποκάλυψε ηπατομεγαλία. Ο ασθενής είχε αυξημένη απέκκριση γλυκοζαμινογλυκάνων στα ούρα, με αποβολή της θεικής ηπαρίνης. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν τις γλυκοζαμινογλυκάνες στα 127 μg/mg (φυσιολογική τιμή: 44-106). Η διάγνωση της MPS III-B επιβεβαιώθηκε από ανεπάρκεια του ενζύμου α-N-ακετυλογλυκοζαμινιδάση (Irigonh  et al., 2020).

Το κάτωθι περιστατικό είναι από την έρευνα των Kiykim et al. (2016). Μια ασθενής 4,5 ετών διαγνώστηκε με ΔΑΦ λόγω έλλειψης λόγου, μειωμένης κοινωνικοποίησης και συχνών εκρήξεων θυμού που άρχισαν μετά την ηλικία των 2 ετών. Μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων της, είχε κατακτήσει τα αναπτυξιακά ορόσημα που αναμένονταν για την ηλικία της. Από την φυσική εξέταση προέκυψε 2/6 συστολικό φύσημα στην περιοχή της μιτροειδούς. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας και ανεπάρκεια τόσο της μιτροειδούς όσο και της τριγλώχινας βαλβίδας. Διάφορα οικογενειακά προβλήματα δεν επέτρεψαν την διενέργεια γενετικού ελέγχου. Η ανάλυση γλυκοζαμινογλυκάνης στα ούρα έδειξε αυξημένη συγκέντρωση θεικής ηπαρίνης. Από την ενζυμική ανάλυση, διαπιστώθηκε η μη ενζυμική δραστηριότητα της ακετυλο-CoA γλυκοζαμίνης N-ακυλοτρανσφεράσης (φυσιολογικό εύρος: 335-651 pmol/mg/h). Ο ασθενής διαγνώστηκε με MPS III-C.

Το κάτωθι περιστατικό είναι από την έρευνα των Cakar & Yilmazbas (2021). Ένα επτάχρονο κορίτσι με συγγενείς γονείς είχε μαθησιακές δυσκολίες, υπερκινητικότητα και αδρά χαρακτηριστικά προσώπου. Το υπερηχοκαρδιογράφημα και η οφθαλμολογική της εξέταση ήταν φυσιολογικά, αλλά στις ακτινογραφίες του σκελετού εντοπίστηκαν ευρήματα πολλαπλής δυσόστωσης και ζητήθηκε ανάλυση ενζύμων για τη διαφορική διάγνωση της βλεννοπολυσακχαρίδωσης. Τα επίπεδα του ενζύμου N-ακετυλογλυκοζαμίνη-6-σουλφατάση της ασθενούς βρέθηκαν να είναι 0,6 nmol/mg/24hr (φυσιολογικό: >1,2 nmol/mg/24hr) και διαγνώστηκε με MPS III-D. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει θεραπεία

ενζυμικής υποκατάστασης στο σύνδρομο Sanfilippo, ακολούθησε θεραπείες σχετικά με την διαχείριση των συμπτωμάτων.

Κορίτσι 6 ετών με το σύνδρομο Sanfilippo τύπου D είχε προοδευτική νοητική έκπτωση, δεν μιλούσε και επιδείκνυε αυτιστική συμπεριφορά, αλλά τα χαρακτηριστικά του προσώπου της ήταν τυπικά. Το ένζυμο N-ακετυλογλυκοζαμίνη-6-σουλφατάση λειτουργούσε μόνο στο 5% του φυσιολογικού του επιπέδου (Nyhan et al., 2011).



Εικόνα 3.16.2: Ασθενής με MPS III-D (Nyhan et al., 2011)

Το τελευταίο περιστατικό αναφέρεται στους Yoldas et al. (2021). Ένα κορίτσι εισήχθη στα γενικά παιδιατρικά εξωτερικά ιατρεία με το χαρακτηριστικό της αυξανόμενης προεξοχής του θώρακα. Μετά τη σκελετική εξέταση, τα ακτινογραφικά ευρήματα αποκάλυψαν σημεία βλεννοπολυσακχαρίδωσης και παραπέμφθηκε στο Τμήμα Παιδικού Μεταβολισμού. Στην ασθενή πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση, ακτινογραφίες σκελετού, ανάλυση στα GAGs ούρων (στα οποία βρέθηκε θειική κερατάνη) και ενζυμική ανάλυση (όπου βρέθηκε μη ενζυμική δραστηριότητα της N-ακετυλογαλακτοζαμίνης-6 θειικής σουλφατάσης). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, τέθηκε η διάγνωση MPS IV (σύνδρομο Morquio A) σε ηλικία 32 μηνών και ξεκίνησε ενζυμική θεραπεία. Ταυτόχρονα, είχε καθολική αναπτυξιακή καθυστέρηση. Έλαβε τη διάγνωση της ΔΑΦ σε ηλικία 5,8 ετών λόγω ελλειμμάτων κοινωνικής επικοινωνίας και περιορισμένης κοινής προσοχής και

βλεμματικής επαφής, ηχολαλίας και στερεοτυπικών κινήσεων του κεφαλιού. Η θεραπεία ειδικής αγωγής συνέβαλε ελάχιστα στην βελτίωση της συμπεριφοράς της.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία διερεύνησε την συσχέτιση μεταξύ αυτισμού και μεταβολικών διαταραχών μέσα από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και την ανάλυση κλινικών περιστατικών. Ο αυτισμός είναι μία νευροαναπτυξιακή διαταραχή με διάφορους παράγοντες να έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξή του. Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένας από τους παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη του αυτισμού ενδεχομένως να είναι οι μεταβολικές διαταραχές. Η θεωρία ότι οι μεταβολικές διαταραχές μπορεί να συντελούν στην εμφάνιση του αυτισμού υποστηρίζεται από τα κλινικά περιστατικά που παρατέθηκαν, τα οποία αποτελούνταν από άτομα με αυτισμό και μεταβολικές διαταραχές. Η διερεύνηση του οργανικού υποβάθρου των μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με τον αυτισμό είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που τις προκαλούν μπορεί να οδηγήσει σε πιο ακριβείς διαγνώσεις και, κυρίως, στον σχεδιασμό στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η ύπαρξη μιας τέτοιας στοχευμένης θεραπείας μπορεί να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ατόμων με αυτισμό. Η ενδελεχής έρευνα των μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με τον αυτισμό μπορεί να συμβάλει όχι μόνο στη θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλά και στην πρόληψη της εμφάνισης αυτιστικών χαρακτηριστικών. Μια ενδιαφέρουσα ιδέα για μελλοντική έρευνα είναι η διερεύνηση του αυτισμού σε συνάρτηση με τις διαταραχές εναπόθεσης γλυκογόνου και τις βλεννοπολυσακχαριδώσεις, καθώς διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχαν ευρήματα για όλους τους τύπους στους οποίους διακρίνονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ - ΕΛΛΗΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Βογινδρούκας, Ι., Φρανσής, Κ., & Καραντάνος, Γ. (2023). *Διαταραχή αυτιστικού φάσματος: κλινικά και εκπαιδευτικά θέματα*. Αφοί Κυριακίδη.
- Γώγου, Μ., & Γώγου, Χ. (2019). Πότε πρέπει να διενεργείται έλεγχος για μεταβολικά νοσήματα σε παιδιά με νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 36(3).
- Ζαφειρίου, Δ. Ι., & Βαργιάμη, Ε. (2021). *Παιδιατρική νευρολογία*. University Studio Press.
- Σερετόπουλος, Κ., Λάμνισος, Δ., & Γιαννακού, Κ. (2020). Η επιδημιολογία των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 37(2).
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto, G. J., & Stryer, L. (2017). *Βιοχημεία*. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Lissauer, T., & Clayden, G. (2012). *Σύγχρονη παιδιατρική: με ερωτήσεις αυτοαξιολόγησης & κλινικά περιστατικά*. Broken Hill Publishes.
- Marcdante, K. J., & Kliegman, R. M. (2020). *Nelson βασική παιδιατρική*. Broken Hill Publishers.
- Roth, F. P., & Worthington, C. K. (2016). *Εγχειρίδιο λογοθεραπείας*. Broken Hill Publishers.

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, S. N. (2022). Feeding and swallowing issues in autism spectrum disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2311-2321.
- Al-Beltagi M. (2021). Autism medical comorbidities. *World journal of clinical pediatrics*, 10(3), 15–28.
- Al-Owain, M., Kaya, N., Al-Shamrani, H., Al-Bakheet, A., Qari, A., Al-Muaigl, S., & Ghaziuddin, M. (2013). Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD reports-case and research reports*, 2012/4, 63-66.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- American Speech-Language-Hearing Association. (n.d.). *Autism* (Practice Portal). Retrieved from www.asha.org/Practice-Portal/Clinical-Topics/Autism/.
- Andresen, B. S., Olpin, S., Poorthuis, B. J., Scholte, H. R., Vianey-Saban, C., Wanders, R., ... & Gregersen, N. (1999). Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *The American Journal of Human Genetics*, 64(2), 479-494.
- Baieli, S., Pavone, L., Meli, C., Fiumara, A., & Coleman, M. (2003). Autism and phenylketonuria. *Journal of autism and developmental disorders*, 33, 201-204.
- Bindu, P. S., Shehanaz, K. E., Christopher, R., Pal, P. K., & Ravishankar, S. (2007). Intermediate maple syrup urine disease: neuroimaging observations in 3 patients from South India. *Journal of child neurology*, 22(7), 911-913.
- Bohlander, A. J., Orlich, F., & Varley, C. K. (2012). Social skills training for children with autism. *Pediatric clinics*, 59(1), 165-174.
- Boonen, H., Maljaars, J., Lambrechts, G., Zink, I., Van Leeuwen, K., & Noens, I. (2014). Behavior problems among school-aged children with autism spectrum disorder:

- Associations with children's communication difficulties and parenting behaviors. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(6), 716-725.
- Brown, A., Crowe, L., Andresen, B. S., Anderson, V., & Boneh, A. (2014). Neurodevelopmental profiles of children with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency diagnosed by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(4), 278-282.
- Brugha, T. S., McManus, S., Bankart, J., Scott, F., Purdon, S., Smith, J., ... & Meltzer, H. (2011). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of general psychiatry*, 68(5), 459-465.
- Brunetti-Pierri, N., Berg, J. S., Scaglia, F., Belmont, J., Bacino, C. A., Sahoo, T., ... & Patel, A. (2008). Recurrent reciprocal 1q21. 1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nature genetics*, 40(12), 1466-1471.
- Cakar, N. E., & Yilmazbaş, P. (2021). Cases of inborn errors of metabolism diagnosed in children with autism. *Clinical Neuroscience/Idegggyaszati Szemle*, 74.
- Casale, J., & Crane, J. S. (2019). Biochemistry, glycosaminoglycans.
- Casanova, M. F., Frye, R. E., Gillberg, C., & Casanova, E. L. (2020). Comorbidity and autism spectrum disorder. *Frontiers in psychiatry*, 11, 617395.
- Chen, H., Yang, T., Chen, J., Chen, L., Dai, Y., Zhang, J., ... & Li, T. (2021). Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC psychiatry*, 21, 1-13.
- Chen, J. A., Peñagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., & Geschwind, D. H. (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 111-144.
- Chou, J., Matern, D., Mansfield, B. C., & Chen, Y. T. (2002). Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Current molecular medicine*, 2(2), 121-143.
- Clark-Taylor, T., & Clark-Taylor, B. E. (2004). Is autism a disorder of fatty acid metabolism? Possible dysfunction of mitochondrial β -oxidation by long chain acyl-CoA dehydrogenase. *Medical hypotheses*, 62(6), 970-975.
- DeBerardinis, R. J., & Thompson, C. B. (2012). Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us?. *Cell*, 148(6), 1132-1144.
- Devnani, P. A., & Hegde, A. U. (2015). Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences*, 10(4), 304-307.
- Dingezweni, S. (2023). Intermediary metabolism. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 114-118.
- Elder, J. H., Kreider, C. M., Brasher, S. N., & Ansell, M. (2017). Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parent-child relationships. *Psychology research and behavior management*, 10, 283-292.
- El Fotoh, W. M. M. A., El Naby, S. A., & Abd El Hady, N. M. S. (2019). Autism spectrum disorders: the association with inherited metabolic disorders and some trace elements. A retrospective study. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 18(5), 413-420.
- Englert, J. A., & Rogers, A. J. (2016). Metabolism, metabolomics, and nutritional support of patients with sepsis. *Clinics in chest medicine*, 37(2), 321-331.
- Ersoy, M., Murat, M., & Yilmaz, S. (2020). Evaluation of Metabolic and Nutritional Status of Children with Autism Spectrum Disorders: Results of a Single Center in Turkey. *Medical Journal of Bakirkoy*, 16(3).
- Flanagan, J. L., Simmons, P. A., Vehige, J., Willcox, M. D., & Garrett, Q. (2010). Role of carnitine in disease. *Nutrition & metabolism*, 7, 1-14.

- Golt, J., & Kana, R. K. (2022). History of autism. In *The Neuroscience of Autism* (pp. 1-14). Academic Press.
- Goran, M. I. (2000). Energy metabolism and obesity. *Medical Clinics of North America*, 84(2), 347-362.
- Görker, I., & Tüzün, U. (2005). Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 30(2), 133–135.
- Grünert, S. C., Müllerleile, S., De Silva, L., Barth, M., Walter, M., Walter, K., ... & Sass, J. O. (2013). Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 1-9.
- Guevara-Campos, J., González-Guevara, L., Guevara-González, J., & Cauli, O. (2019). First case report of primary carnitine deficiency manifested as intellectual disability and autism spectrum disorder. *Brain Sciences*, 9(6), 137.
- Gunjal, A., Kulkarni, A., Bairagi, P., & Chavan, V. (2024). A comprehensive review on L-carnitine: A promising nutraceutical. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 16(3), 517-532.
<https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2024.160325>
- Hahn, J. W., Lee, H., Seong, M. W., Kang, G. H., Moon, J. S., & Ko, J. S. (2023). Clinical and genetic spectrum of GSD type 6 in Korea. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 132.
- Hanson, E., Nasir, R. H., Fong, A., Lian, A., Hundley, R., Shen, Y., ... & Miller, D. T. (2010). Cognitive and behavioral characterization of 16p11. 2 deletion syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(8), 649-657.
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S55–S65.
- Hopwood, J. J., & Morris, C. P. (1990). The mucopolysaccharidoses. *Mol Biol Med*, 7, 381-404.
- Howlin, P., & Moss, P. (2012). Adults with autism spectrum disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(5), 275-283.
- İnci, A., Özaslan, A., Okur, I., Bıberoğlu, G., Güney, E., Ezgü, F. S., ... & İşeri, E. (2021). Autism: Screening of inborn errors of metabolism and unexpected results. *Autism Research*, 14(5), 887-896.
- Irigonhê, A. T. D., Moreira, A. M. T., Valle, D. A. D., & Santos, M. L. S. F. (2020). Mucopolysaccharidosis type IIIB misdiagnosed as an autistic spectrum disorder: A case report and literature review. *Revista Paulista de Pediatria*, 39, e2019397.
- Jackman, A., & Zwaigenbaum, L. (2023). The history of autism spectrum disorder. In *Neurodevelopmental Pediatrics: Genetic and Environmental Influences* (pp. 215-226). Cham: Springer International Publishing.
- Kanne, S. M., & Mazurek, M. O. (2011). Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. *Journal of autism and developmental disorders*, 41, 926-937.
- Kendler, B. S. (1986). Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Preventive medicine*, 15(4), 373-390
- Khachadourian, V., Mahjani, B., Sandin, S., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Reichenberg, A., & Janecka, M. (2023). Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Translational Psychiatry*, 13(1), 71.
- Khan, H. H., Parr, L., Jay, A., Raza, S., Lyons, H., & Kumar, S. (2020). Glycogen Storage Disease Type IX due to a Novel Mutation in PHKA2 Gene. *Case Reports in Pediatrics*, 2020(1), 8836534.

- Kielinen, M., Rantala, H., Timonen, E., Linna, S. L., & Moilanen, I. (2004). Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism*, 8(1), 49-60.
- Kilic, M., Kaymaz, N., & Özgül, R. (2014). Isovaleric acidemia presenting as diabetic ketoacidosis: a case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 6(1).
- Kishnani, P. S., Austin, S. L., Arn, P., Bali, D. S., Boney, A., Case, L. E., ... & Watson, M. S. (2010). Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genetics in Medicine*, 12(7), 446-463.
- Kiykim, E., Zeybek, C. A., Zubarioglu, T., Cansever, S., Yalcinkaya, C., Soyucen, E., & Aydin, A. (2016). Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Research*, 9(2), 217-223.
- Kodak, T., & Bergmann, S. (2020). Autism spectrum disorder: characteristics, associated behaviors, and early intervention. *Pediatric Clinics of North America*.
- Korner, M., Kälin, S., Zweifel-Zehnder, A., Fankhauser, N., Nuoffer, J. M., & Gautschi, M. (2019). Deficits of facial emotion recognition and visual information processing in adult patients with classical galactosemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 14, 1-10.
- Lamichhane, S., Sapkota, A., Sapkota, S., Adhikari, N., Aryal, S., & Adhikari, P. (2023). Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: a case report. *Annals of medicine and surgery* (2012), 86(1), 588–593.
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001557>
- Lazcano-Ponce, E., Katz, G., Rodríguez-Valentín, R., Castro, F. D., Allen-Leigh, B., Márquez-Caraveo, M. E., ... & Salvador-Carulla, L. (2016). The intellectual developmental disorders Mexico study: situational diagnosis, burden, genomics and intervention proposal. *salud pública de méxico*, 58(6), 694-707.
- Leader, G., Tuohy, E., Chen, J. L., Mannion, A., & Gilroy, S. P. (2020). Feeding problems, gastrointestinal symptoms, challenging behavior and sensory issues in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 50, 1401-1410.
- Lehtonen, A., Rust, S., Jones, S., Brown, R., & Hare, D. (2018). Social functioning and behaviour in mucopolysaccharidosis IH [Hurlers syndrome]. *JIMD Reports*, Volume 39, 75-81.
- Leslie, N., & Bailey, L. (2017). Pompe disease.
- Liu, X., Sun, X., Sun, C., Zou, M., Chen, Y., Huang, J., ... & Chen, W. X. (2022). Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Autism*, 26(1), 33-50.
- Lord, C., & Bishop, S. L. (2015). Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annual review of clinical psychology*, 11, 53-70.
- Lukacs, Z. (2008). Mucopolysaccharides. In *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics* (pp. 287-324). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lundström, S., Reichenberg, A., Melke, J., Råstam, M., Kerekes, N., Lichtenstein, P., ... & Anckarsäter, H. (2015). Autism spectrum disorders and coexisting disorders in a nationwide Swedish twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(6), 702-710.
- Lynch, M. E., Potter, N. L., Coles, C. D., & Fridovich-Keil, J. L. (2015). Developmental outcomes of school-age children with duarte galactosemia: a pilot study. *JIMD Reports*, Volume 19, 75-84.

- Mannion, A., & Leader, G. (2013). Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(12), 1595-1616.
- Marelli, C., Fouilhoux, A., Benoist, J. F., De Lonlay, P., Guffon-Fouilhoux, N., Brassier, A., ... & Lachmann, R. (2022). Very long-term outcomes in 23 patients with cblA type methylmalonic acidemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 45(5), 937-951.
- Márquez-Caraveo, M. E., Ibarra-González, I., Rodríguez-Valentín, R., Ramírez-García, M. Á., Pérez-Barrón, V., Lazcano-Ponce, E., & Vela-Amieva, M. (2021). Brief report: delayed diagnosis of treatable inborn errors of metabolism in children with autism and other neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 2124-2131.
- Matson, J. L., Mahan, S., Hess, J. A., Fodstad, J. C., & Neal, D. (2010). Progression of challenging behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders as measured by the Autism Spectrum Disorders-Problem Behaviors for Children (ASD-PBC). *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3), 400-404.
- Matson, J. L., & Nebel-Schwalm, M. S. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*, 28(4), 341-352.
- Matsumoto, S., Häberle, J., Kido, J., Mitsubuchi, H., Endo, F., & Nakamura, K. (2019). Urea cycle disorders—update. *Journal of human genetics*, 64(9), 833-847.
- Merritt 2nd, J. L., & Chang, I. J. (2019). Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.
- Mintz, M. (2017). Evolution in the understanding of autism spectrum disorder: historical perspective. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(1), 44-52.
- Morris Jr, S. M. (2002). Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annual review of nutrition*, 22(1), 87-105.
- Nagpal, R., Goyal, R. B., Priyadarshini, K., Kashyap, S., Sharma, M., Sinha, R., & Sharma, N. (2022). Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian journal of ophthalmology*, 70(7), 2249-2261.
- National Organization for Rare Disorders. (2017). *Glycogen storage disease type IX*. Retrieved from <https://rarediseases.org/rare-diseases/glycogen-storage-disease-type-ix/>.
- Nicolaides, P., Leonard, J., & Surtees, R. (1998). Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Archives of disease in childhood*, 78(6), 508-512.
- Nielsen, J. (2017). Systems biology of metabolism. *Annual review of biochemistry*, 86, 245-275.
- Nyhan, W. L., Hoffmann, G. F., Al-Aqeel, A. I., & Barshop, B. A. (2020). Methylmalonic acidemia. In *Atlas of Inherited Metabolic Diseases* (pp. 20-33). CRC Press.
- Nyhan, W., Hoffmann, G., Barshop, B., & Al-Aqeel, A. (2011). *Atlas of Inherited Metabolic Diseases 3E*. CRC Press.
- Ozbay, H. C., Ozbek, M. M., Sevincok, D., Tas, K., Aksu, H., & Tosun, A. (2020). Autism Spectrum Disorder in a Child With Hunter Syndrome. *PSYCHIATRY AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*, 30(3), 131-133.
- Pekala, J., Patkowska-Sokola, B., Bodkowski, R., Jamroz, D., Nowakowski, P., Lochynski, S., & Librowski, T. (2011). L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life. *Current drug metabolism*, 12(7), 667-678.
- Prasad, M., & Hussain, S. (2015). Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. *Journal of Child Neurology*, 30(1), 96-99.
- Rahmadiano, R. C., Febriyana, N., & Irmawati, M. (2024). Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Autism Spectrum Disorder: A Literature Review*, 140(1), 6-6.

- Robinson, J. E. (2019). Autism prevalence and outcomes in older adults. *Autism Research*, 12(3), 370-374.
- Rüetschi, U., Cerone, R., Pérez-Cerda, C., Schiaffino, M. C., Standing, S., Ugarte, M., & Holme, E. (2000). Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III. *Human genetics*, 106, 654-662.
- Russo, P. A., Mitchell, G. A., & Tanguay, R. M. (2001). Tyrosinemia: a review. *Pediatric and Developmental Pathology*, 4, 212-221.
- Schutz, Y. (2011). Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 81(2), 101.
- Serrano, M., Martins, C., Pérez-Dueñas, B., Gómez-López, L., Murgui, E., Fons, C., ... & Vilaseca, M. A. (2010). Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *Journal of child neurology*, 25(3), 352-358.
- Spiridigliozzi, G. A., Keeling, L. A., Stefanescu, M., Li, C., Austin, S., & Kishnani, P. S. (2017). Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Molecular genetics and metabolism*, 121(2), 127-137.
- Strasser, L., Downes, M., Kung, J., Cross, J. H., & De Haan, M. (2018). Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(1), 19-29.
- Strunk, J., Leisen, M., & Schubert, C. (2017). Using a multidisciplinary approach with children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Interprofessional Education & Practice*, 8, 60-68.
- Styles, M., Alsharshani, D., Samara, M., Alsharshani, M., Khattab, A., Qoronfleh, M. W., & Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Frontiers in Bioscience*, 25(9), 1682-1717.
- Suzuki, Y., Yang, X., Aoki, Y., Kure, S., & Matsubara, Y. (2005). Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Human Mutation*, 26(4), 285-290.
- Tahiroğlu, A. Y., Mungan, N. Ö., Fırat, S., & Avcı, A. (2008). Autism Symptoms Related to Tyrosinemia Type III: A Case Report. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 12(2).
- Towle, P. O., Patrick, P. A., Ridgard, T., Pham, S., & Marrus, J. (2020). Is earlier better? The relationship between age when starting early intervention and outcomes for children with autism spectrum disorder: a selective review. *Autism research and treatment*, 2020, 1-17.
- Tuchman, R. (2017). What is the relationship between autism spectrum disorders and epilepsy?. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 24, No. 4, pp. 292-300). WB Saunders.
- Turk, J., Bax, M., Williams, C., Amin, P., Eriksson, M., & Gillberg, C. (2009). Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: impact on social functioning and communication. *Acta Paediatrica*, 98(4), 675-681.
- Tyni, T., & Pihko, H. (1999). Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta paediatrica*, 88(3), 237-245.
- Van der Meer, S. B., Poggi, F., Spada, M., Bonnefont, J. P., Ogier, H., Hubert, P., ... & Saudubray, J. M. (1994). Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *The Journal of pediatrics*, 125(6), 903-908.
- van Maldegem, B. T., Wanders, R. J., & Wijburg, F. A. (2010). Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 33, 507-511.

- Vishwanath, V. A. (2016). Fatty acid beta-oxidation disorders: a brief review. *Annals of neurosciences*, 23(1), 51-55.
- Watanabe, K., Yamada, K., Sameshima, K., & Yamaguchi, S. (2018). Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after l-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 15, 121-123.
- Welsink-Karssies, M. M., Oostrom, K. J., Hermans, M. E., Hollak, C. E., Janssen, M. C., Langendonk, J. G., ... & Bosch, A. M. (2020). Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 1-13.
- Wiggins, L. D., Rice, C. E., Barger, B., Soke, G. N., Lee, L. C., Moody, E., ... & Levy, S. E. (2019). DSM-5 criteria for autism spectrum disorder maximizes diagnostic sensitivity and specificity in preschool children. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 54, 693-701.
- Witters, P., Debbold, E., Crivelly, K., Kerckhove, K. V., Corthouts, K., Debbold, B., ... & Morava, E. (2016). Autism in patients with propionic acidemia. *Molecular genetics and metabolism*, 119(4), 317-321.
- Wolf, B. (2011). The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 104(1-2), 27-34.
- Yalnizoğlu, D., Sari, N., Turanli, G., Coşkun, T., & Topçu, M. (2005). Neurophysiologic features in glutaric aciduria type I. *The Turkish journal of pediatrics*, 47(2), 153-158.
- Yoldaş, T. Ç., Gürbüz, B. B., Akar, H. T., Özmert, E. N., & Coşkun, T. (2021). Autism spectrum disorder in patients with inherited metabolic disorders-a large sample from a tertiary center. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 63(5), 767-779.
- Yoon, S. H., Choi, J., Lee, W. J., & Do, J. T. (2020). Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 966.
- Zaffanello, M., Zamboni, G., Fontana, E., Zoccante, L., & Tatò, L. (2003). A case of partial biotinidase deficiency associated with autism. *Child Neuropsychology*, 9(3), 184-188.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*, 15(5), 778-790.
- Ziats, M. N., Comeaux, M. S., Yang, Y., Scaglia, F., Elsea, S. H., Sun, Q., ... & Schaaf, C. P. (2015). Improvement of regressive autism symptoms in a child with TMLHE deficiency following carnitine supplementation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(9), 2162-2167.

