

FENILCHETONURIA E SVILUPPO EMOZIONALE IN SOGGETTI DAI 1,5 AI 18 ANNI IN TRATTAMENTO DIETETICO

Phenylketonuria and emotional development in 1,5-18 year-old subjects in dietary treatment

M. Walder
M.F. Siviero
S. Medri
E. Riva*
C. Lenti
A. Albizzati

*Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, A.O. San Paolo, Milano;
* Clinica Pediatrica, A.O. San Paolo, Milano*

RIASSUNTO

Obiettivi. Analizzare i potenziali problemi emotivo-comportamentali in un campione di soggetti affetti da Fenilchetonuria (PKU) rispetto a controlli sani. Verificare la comparsa di precoci fattori maladattativi nello sviluppo psicologico.

Metodi. Studio di screening: 116 soggetti di età dai 1,5 ai 18 anni affetti da PKU (45 femmine e 71 maschi). In tutti i soggetti sono stati misurati il livello intellettivo, livello socioeconomico e livelli di fenilalaninemia. I dati del gruppo di controllo sono stati ottenuti da due studi (19, 20) condotti nel Nord Italia, che riguardano 1423 soggetti dai 6 ai 18 anni di età e 466 genitori di bambini dai 1,5 ai 5 anni.

Valutazione clinico-diagnostica: il campione include 21 soggetti affetti da PKU. Sono state effettuate valutazioni basate sulla Classificazione Diagnostica 0-3 (DC 03), eseguite tra i 3 e i 4 anni di età. Il gruppo di controllo è costituito da 21 soggetti sani di pari età.

Risultati. Lo studio non evidenzia severe problematiche emotive-comportamentali nei soggetti affetti da PKU. Rispetto ai controlli il gruppo di soggetti minori di 4 anni mostrano una frequenza significativamente maggiore di Disturbi della regolazione, secondo la DC 03 ($p < 0,05$).

Conclusioni. Le problematiche emotive-comportamentali emerse dalla nostra ricerca non appaiono tanto severe da richiedere un intenso monitoraggio di tipo psicologico dei soggetti PKU in trattamento dietetico controllato.

SUMMARY

Objective. To analyse emotional and behavioural problems in a Phenylketonuria (PKU) sample compared to controls; to verify the occurrence of early maladaptive factors in the psychological development; to formulate a longitudinal study able to identify high risk situations for mental disorders and for personality development.

Methods. In the screening evaluation, IQ level, socio-economic-status (SES), Family Income, Actual PHE levels were measured in 116 1,5-18 year-old PKU subjects (45 females and 71 males), divided into age- and gender-based subgroups. Data from control group were obtained by two studies (12,13) held in Northern Italy and including 1423 6-18 year-old patients and 466 parents for children 1,5-5 years old. All subjects were administered CBCL (using 1,5-5 and 6-18 version depending from age, filled in by parents), and the YSR version for subjects older than 11. In the clinical diagnostic evaluation, the sample group included, from the previous sample, all (21) PKU children from 36 to 48 months of life. The control group included 18 healthy children matching for age; in this phase we used Diagnostic Classification Zero to Three (DC 0-3) and clinical observation to assess emotional and behavioural functioning and child-parental relationship.

Results. Findings from our study did not give evidence of severe emotional and behavioural problems in the studied sample; compared to controls, 0 to 4 year-old PKU subjects, DC 0-3 tested, presented a significant higher occurrence of DC 0-3 Regulation Disorders ($p < 0,01$).

Conclusions. Emotional and behavioural problems emerged from our research are not enough severe to require stronger monitoring interventions.

PAROLE CHIAVE

Iperefenilalaninemia - Psicopatologia - CBCL

KEY WORDS

Hyperphenylalaninemia - Psychopathology - CBCL

INTRODUZIONE

La nascita della mente è un processo soggetto a molteplici interferenze di natura genetica ed epigenetica, tra cui di particolare rilievo appaiono le relazioni interpersonali ed i fattori ambientali^{1,2}. Se i fattori genetici sono le basi di vulnerabilità per il disturbo mentale, i fattori ambientali ne determinano la comparsa e l'assetto sintomatologico³.

Un modello di particolare interesse per studiare il problema dello sviluppo in condizioni di rischio neurobiologico e psicopatologico ci è sembrato quello delle malattie metaboliche congenite, in particolare la fenilchetonuria (PKU), disturbo genetico attualmente oggetto di screening neonatale. Il trattamento dietetico è oggi in grado di prevenire pressoché totalmente i severi e irreversibili danni a carico del SNC, consentendo uno sviluppo intellettuale nella norma, pur secondo alcuni Autori con possibili disfunzioni neuropsicologiche (attenzione, memoria di lavoro) o problematiche emotivo-comportamentali (NIH, 2000). Tali alterazioni, sarebbero, secondo alcuni, legate a un effetto tossico dose-dipendente della fenilalanina (PHE)^{4,5}. Secondo altri ad un deficit dopaminergico nella corteccia prefrontale medio-dorsolaterale (DLPFC), responsabile anche delle ridotte prestazioni rilevate nelle funzioni esecutive^{6,7}.

L'evoluzione psicologica viene condizionata in modo rilevante da fattori ambientali, in particolare dalla capacità dei famigliari di sostenere lo stress connesso alla malattia cronica e al trattamento dietetico^{8,9}. Nel presente studio abbiamo voluto indagare l'area del funzionamento emotivo-comportamentale come parametro significativo dell'integrazione e dell'adattamento psicosociale di questi pazienti.

Le ricerche in questo ambito hanno già dato alcuni risultati interessanti, per esempio mediante l'utilizzo della Scala CBCL^{10,11} che ha permesso la rilevazione di disturbi internalizzanti nei soggetti PKU in trattamento dietetico^{12,13}. Altre ricerche hanno messo in luce la presenza di disturbi d'ansia e dell'umore¹⁴.

Un momento critico per lo sviluppo sembra collocarsi nel primo anno di vita, quando i genitori, oltre a dover fronteggiare emotivamente la diagnosi, devono confrontarsi con la gestione pratica dell'alimentazione¹⁵. Si pongono in questo periodo

le basi per le influenze a livello psichico dei fattori ambientali, fortemente connessi al disturbo metabolico e alle sue conseguenze funzionali reali (la dieta), ma anche fantasmatiche (la prognosi della malattia). Esse possono condizionare significativamente e a vari livelli l'evoluzione clinica e funzionale, ad esempio interferendo con la strutturazione dei pattern di attaccamento e degli schemi di relazione genitore-bambino. Altro periodo critico è quello dell'adolescenza, quando il controllo dietetico diviene spesso meno rigoroso e la ricerca di autonomia dei pazienti interferisce con la compliance al trattamento a vari livelli^{16,17}.

Mentre la maggior parte degli studi si sono rivolti a fasce d'età più avanzate, soprattutto per verificare l'efficacia del trattamento dietetico, la nostra ricerca si è orientata a valutare le caratteristiche emotivo-comportamentali di bambini ed adolescenti PKU e le condizioni di rischio psicopatologico attraverso indicatori precoci di funzionamento mentale del bambino e della sua relazione col caregiver.

OBIETTIVI

Con il nostro studio intendiamo evidenziare e descrivere eventuali problemi emotivo-comportamentali nel campione PKU rispetto a un campione di controllo, e verificare la presenza di indicatori di distorsione precoce dello sviluppo psico-affettivo nel campione a rischio.

MATERIALI E METODI

I dati sono stati raccolti con tempi e modalità differenti in due distinte fasi caratterizzate da modalità differenti.

Per lo *studio di screening* il campione era costituito da 116 soggetti (45 femmine e 71 maschi) affetti da PKU dai 17 mesi ai 18 anni, afferenti alla Clinica Pediatrica dell'Ospedale S. Paolo – Università di Milano. I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in sottogruppi per fasce d'età e per sesso in base al questionario CBCL utilizzato (Tab I). Di tutti i soggetti è stato valutato il livello intellettuale e sono stati esclusi dallo studio quelli con livello di QI < 85.

Abbiamo considerato le seguenti variabili: dieta (presenza o meno di terapia dietetica intrapresa in seguito allo screening neonatale), SES (livello socio-economico secondo Hollingshead)¹⁸, reddito (secondo l'appartenenza a fasce predefinite), livello corrente di PHE (utilizzando la media delle ultime tre misurazioni effettuate prima della valutazione con il test di Guthrie).

Come campione di controllo sono stati utilizzati i dati provenienti da due studi effettuati nel Nord Italia su 1423 pazienti per il range di età dai 6 ai 18 anni, e su 466 genitori per la fascia dagli 17 mesi-5 anni per la validazione delle versioni italiane questionari CBCL sulla popolazione nazionale^{19 20}.

Per tutti i soggetti è stato effettuato uno screening comportamentale attraverso i questionari *Child Behaviour Checklist* (CBCL), utilizzando la versione per genitori (CBCL 1.5-5 e CBCL 6-18) e la forma autosomministrata per soggetti con più di 11 anni di età (*Youth Self Report*). Tali questionari consentono una lettura del quadro emotivo-comportamentale in senso descrittivo, e una quantificazione degli aspetti disfunzionali distinguendo stili differenti (intra ed extratensivo); inoltre essi delineano un iniziale orientamento diagnostico secondo il sistema di classificazione diagnostica DSM IV.

Per la *valutazione clinico-diagnostica* il campione ha considerato i 21 soggetti con PKU, di età compresa tra i 36 e 48 mesi, presenti nel campione generale considerato per lo studio di screening. (Tab. II). Il gruppo di controllo era composto da 18 bimbi provenienti da una popolazione non a rischio appaiati per età.

La valutazione clinico-diagnostica è stata effettuata in soggetti di 3-4 anni di età secondo la Classificazione Diagnostica 0-3²¹, mediante una metodica sviluppata dal nostro gruppo di ricerca²², volta a rilevare il funzionamento emotivo-comportamentale e la qualità della relazione genitoriale. Già durante l'attesa per accedere alla consultazione veniva consegnato ai genitori il questionario di screening comportamentale CBCL (*Child Behavior Checklist*) 1,5-5¹¹. Successivamente genitori e bambino venivano introdotti in una stanza attrezzata con uno spazio dedicato all'intervista coi genitori e, alle loro spalle, uno spazio di gioco delimitato e dedicato al bambino. In tale ambito veniva effettuata una valutazione approfondita di tipo clinico-diagnostico, attraverso un'intervista strutturata secondo lo schema multiassiale della Classificazione Diagnostica 0-3. Tale

intervista consente di acquisire informazioni circa la famiglia, i genitori stessi, il loro funzionamento psichico, le loro attitudini relazionali reciproche e col figlio, le loro preoccupazioni, le modalità di gestione, le problematiche di rilievo intervenute sul bambino e sul contesto ambientale. Durante l'intervista il bambino veniva invitato a giocare all'interno dello spazio a lui dedicato.

In questa fase è possibile osservare attraverso l'attività libera e spontanea, il livello di funzionamento in relazione alle abilità motorie, cognitive, comunicative e linguistiche del soggetto. Inoltre la fase di colloquio esclusivo con i genitori, permette di riprodurre un microevento separativo, nel quale possono essere osservate le capacità di autonomia e autoregolazione, nonché la tendenza o meno ad esplorare l'ambiente, le strategie utilizzate dal soggetto e le sue modalità di approccio attivo con il genitore e con gli esaminatori, la gamma degli affetti utilizzati, il suo tono timido e il grado di tolleranza alla frustrazione. Successivamente venivano videoregistrati due periodi distinti di circa 10 min. nei quali il soggetto interagiva nel setting ludico prima con il genitore, poi con l'esaminatore.

L'analisi delle interazioni consente di individuare il livello di sviluppo emotivo raggiunto dal bambino, cioè di indicare la sua capacità di organizzare l'esperienza rispetto a quanto atteso per l'età cronologica. Solo in un secondo momento durante l'interazione di gioco erano eventualmente possibili interventi diretti del clinico finalizzati alla sollecitazione o alla verifica di competenze cognitive, comunicative, linguistiche e affettive ancora non adeguatamente indagate, utilizzando anche proposte specificamente strutturate. Qualora fossero emersi sospetti di deficit chiari ed obiettivi, veniva proposta una valutazione strutturata attraverso test ad hoc. Il materiale raccolto veniva analizzato da un gruppo multidisciplinare di specialisti e tecnici (NPI, Psicologi, Psicomotricista, Logopedista, Fisioterapista) e stilata una ipotesi di profilo diagnostico secondo i cinque assi previsti dalla Classificazione Diagnostica 0-3.

Infine sono stati raccolti i dati socio-anagrafici compresa l'individuazione delle fasce di livello socio-economico standardizzate (SES).

Per l'analisi statistica si è utilizzato SPSS versione 11.0 per le procedure t-test, chi-square test, analisi multivariate della varianza e della covarianza (MANOVA e MANCOVA).

RISULTATI

Si è tenuto conto dei punteggi alle scale TOT, INT ed EXT della CBCL che superassero il cut-off indicato dalla standardizzazione italiana¹⁹ in modo da escludere le situazioni definite nella norma da quelle definite border-line o cliniche; pertanto tale dato potrebbe eventualmente sovrastimare le problematiche complessive. Dall'analisi complessiva del campione di soggetti PKU dai 17 mesi ai 18 anni (N = 116) sono emerse nel 21% dei casi problematiche nella scala totale della CBCL; quelle di tipo internalizzante (17%) sono più frequenti di quelle esternalizzante (13%) (Fig. 1).

Ulteriori analisi statistiche nella popolazione PKU (MANCOVA) non hanno evidenziato significative differenze considerando le variabili sesso, dieta, livelli di PHE, SES e reddito per le scale totale, internalizzante ed esternalizzante.

I dati riguardanti i livelli SES e di reddito risultano equamente distribuiti nei vari sottogruppi esaminati.

STUDIO DI SCREENING

CBCL 1,5-5

Dai confronti fra i gruppi di soggetti PKU e non PKU nella fascia d'età 1,5/5 testati con CBCL e confrontati con i pari età normali non sono emerse differenze significative (Tab. III). Dal confronto tra i sottogruppi compaiono differenze significative tra maschi e femmine per le sottoscale EXT (esternalizzante) ($p = 0,01$), VI (problemi attentivi) ($p = 0,002$), VII (comportamento aggressivo) ($p = 0,03$), DSM IV (ADHD) ($p = 0,013$) e DSM V (oppositività e provocazione) ($p = 0,039$) dove in tutti i casi i maschi riportano punteggi medi significativamente superiori alle femmine (Tab. IV). Tali differenze di punteggi sono in linea con quanto atteso anche nella popolazione generale ma le stesse risultano più accentuate in particolare per i punteggi medi ottenuti da parte delle femmine PKU anche significativamente inferiori rispetto a quanto atteso secondo i dati normativi.

CBCL 6-18

Dal confronto fra i gruppi di soggetti PKU e non PKU, maschi e femmine nella fascia d'età 6/11 testati con CBCL sono emerse differenze significative per la scala *Thought Problems* ($p < 0,01$).

In entrambi i casi i soggetti PKU ottengono punteggi superiori alla norma (Tab. V).

Dal confronto fra i gruppi di soggetti PKU e non PKU maschi nella fascia d'età 12/18 testati con CBCL sono emerse differenze significative unicamente per la scala *Rule-Breaking* ($p = 0,046$) per la quale i soggetti PKU ottengono punteggi superiori alla norma (Tab. VI).

Dal confronto fra i gruppi di soggetti PKU e non PKU femmine nella fascia d'età 12/18 testati con CBCL sono emerse differenze significative unicamente per la scala *Thought Problems* ($p = 0,032$) per la quale i soggetti PKU ottengono punteggi superiori alla norma (Tab VI).

La significativa differenza osservata per la scala *Thought Problems* dove i soggetti PKU ottengono punteggi superiori in tutti i sottogruppi analizzati ad eccezione dei maschi nella fascia d'età 12/18 ha suggerito ulteriori analisi specifiche che hanno evidenziato come questa sia in particolare riconducibile a specifici items del questionario CBCL: domanda num. 9 (pensieri ossessivi), num. 46 (movimenti nervosi o tics), num. 58 (stuzzicarsi la pelle o altre parti del corpo), num. 59 (masturbazione), num. 83 (accumulo moltissime cose che non mi servono), num. 92 (parasonnie).

Le differenze significative riportate nelle Tabelle V e VI per le quali i soggetti Pku ottengono punteggi inferiori al gruppo di controllo non vengono considerati in quanto lo strumento di screening utilizzato è finalizzato esclusivamente ad individuare la presenza di problemi di rilevanza clinica e non il contrario (un punteggio sotto norma va considerato negativo).

Per quanto riguarda lo studio di screening ulteriori analisi statistiche (MANCOVA) non hanno evidenziato significative differenze considerando le variabili dieta, livelli di PHE, SES e reddito sia per le scale totale, internalizzante ed esternalizzante che per le singole scale considerate.

Risultati valutazione clinico-diagnostica

Dai confronti fra i soggetti PKU e il campione di controllo nella fascia 0/4 anni valutati attraverso la procedura multimodale da noi proposta²² che fa riferimento alla Classificazione Diagnostica 0-3 si sono evidenziate differenze significative riguardanti una quota maggiore di problematiche di rilievo clinico sul

piano emotivo-comportamentale nel campione patologico (PKU) (ASSE I- 200 disturbi affettivi, ASSE I- 300 Disturbi dell'adattamento, ASSE I- 400 Disturbi della regolazione).

Si sono innanzitutto rilevate un maggior numero complessivo di diagnosi cliniche attribuite in ciascuno dei due gruppi ($p < 0,05$). In particolare si è evidenziata una differenza significativa per la presenza di un maggior numero di casi nel gruppo PKU con l'attribuzione della diagnosi Disturbo della regolazione (ASSE I- 400) ($p < 0,05$) prevista dalla DC:0-3. La distribuzione di diagnosi per sesso non ha rilevato differenze significative nelle frequenze tra soggetti PKU e controlli sani. Ulteriori analisi statistiche (MANCOVA) non hanno evidenziato significative differenze considerando le variabili dieta, livelli di PHE, SES e reddito.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati emersi nel presente studio non hanno documentato, in accordo con i dati della letteratura²³, disturbi emotivo-comportamentali di rilievo clinico nella popolazione in studio (PKU dagli 0 ai 18 anni in adeguato trattamento), confermando così l'efficacia degli strumenti di gestione nella prevenzione e terapia dei fattori di scompenso metabolico in atto.

Infatti dal confronto tra la prevalenza delle caratteristiche emozionali rilevate nel campione in studio alla CBCL (21% scala tot; 17% scala int; 13% scala ext) e la prevalenza nella popolazione generale²⁴ non emergono differenze di rilievo. Pure attesa è la presenza di maggiori disturbi di tipo internalizzante rispetto a quelli di tipo esternalizzante. Ad un'analisi generale è interessante rilevare l'assenza di problematiche di rilievo nella popolazione studiata, malgrado si siano considerati sia i punteggi clinici che quelli borderline (con il rischio quindi di sovrastimare il dato descrittivo di prevalenza riportato nella popolazione PKU). Anche il confronto dettagliato per fasce d'età e per sesso tra la popolazione PKU e i controlli non evidenzia rilevanti differenze per quanto riguarda i disturbi emotivo comportamentali, anche se alcune significative discrepanze si osservano nell'analisi delle singole scale sindromiche.

Dobbiamo per altro sottolineare il rilievo costante nei gruppi studiati, (ad eccezione dei maschi adolescenti

12/18) di punteggi superiori alla scala *Thought Problems* in particolare riconducibile a specifici items del questionario CBCL (pensieri ossessivi, movimenti nervosi o tics, stuzzicarsi la pelle o altre parti del corpo, masturbazione, accumulo moltissime cose che non mi servono, parasonnie). Inoltre nei maschi adolescenti PKU sono emersi più frequentemente rispetto ai controlli disturbi della condotta (*Scala Rule-Breaking*). Questo indicatore è descritto in letteratura come fortemente predittivo, pur in modo non specifico, della comparsa successiva di evidenti segnali di disagio quali disturbi di apprendimento, comportamento, contatti con i servizi di salute mentale, comportamenti suicidari o abuso di sostanze^{25 26}.

All'interno del campione PKU, in linea con quanto atteso anche nella popolazione generale, si sono osservati una quota maggiore di disturbi di tipo esternalizzante nei maschi rispetto alle femmine, più facili alle lamentele somatiche. Inoltre nell'età superiori in entrambi i sessi compaiono tratti internalizzanti, mentre quelli esternalizzanti, quali i disordini della condotta, non tendono a ridursi come previsto.

Le analisi multivariate non hanno messo in luce alcuna significativa correlazione dei dati psicologici con le variabili dieta, livelli di PHE, SES e reddito. In proposito troviamo conferma del fatto che il mantenimento di idonei livelli di PHE, in particolare attraverso il tempestivo intervento con la dieta, quando necessaria, consentono un outcome complessivamente efficace in termini di controllo dei disturbi comportamentali.

Le considerazioni fin qui fatte sono giustificate dai risultati dello studio di screening, che per definizione non può prevedere analisi più approfondite del fenomeno, ma si limita a coglierne i tratti generali. Gli strumenti utilizzati in tale studio infatti non consentono un'analisi precisa di tipo diagnostico, né in termini di sensibilità né di specificità.

Invece per una più approfondita valutazione anche in senso diagnostico abbiamo previsto nel secondo studio una combinazione di livelli valutativi, testali indiretti e clinici diretti, come suggerito da alcuni autori²⁷, limitandoli alle epoche precoci di sviluppo.

Sono emerse in questa valutazione più evidenti differenze tra il campione PKU e la popolazione normale già come numero complessivo di disturbi rilevati. Inoltre abbiamo riscontrato una quota maggiore di "disturbi

della regolazione" nei bambini di tre e quattro anni. Pur sottolineando la matrice "costituzionale" o "biologica" di tali disturbi, in accordo con quanto riportato in letteratura ²⁸, non possiamo disconoscere l'influenza delle cure primarie sulla modalità di manifestazione delle difficoltà regolatorie. Pur non avendo potuto individuare uno specifico sottotipo di disturbo della regolazione (ipersensibile, iporeattivo, coordinazione motoria-impulsività), risulta evidente che in questa età i bambini possano essere più "difficili" da gestire in senso regolativo. Sembrerebbe quindi esserci nella popolazione PKU, prima dei 4 anni, una suscettibilità maggiore allo sviluppo di disturbi emotivo-comportamentali, rispetto alla popolazione normale, mediata da meccanismi non ancora completamente chiariti di ordine genetico, neurotrasmettitoriale, e di natura ambientale come del resto già rilevato in letteratura ^{12 29}. La nostra opinione in base ai dati emersi dal presente studio è che fattori di tipo neurobiologico siano maggiormente attivi ed individuabili in epoca precoce. I bambini PKU sembrano avere una difficoltà maggiore ad attuare efficacemente processi di regolazione di funzioni basali quali attenzione, modulazione delle risposte agli stimoli interni ed esterni ed anche nel calibrare la qualità delle risposte motorie ^{30 31}. Anche in questo caso non si sono evidenziati effetti rilevanti degli indicatori metabolici (livelli di PHE) o della dieta sul fenomeno osservato. Altri studi hanno segnalato, malgrado l'istituzione e il corretto mantenimento della dieta, lievi alterazioni nella regolazione delle funzioni frontali a livello inibitorio, prevalentemente, ma non solo, associate ad alterazioni cognitive ^{46 26 32}. Al fine di prevenire disturbi emotivo comportamentali strutturati riteniamo fondamentale monitorare l'assetto psicologico di questi pazienti integrandolo con l'usuale gestione pediatrica, sia per garantire una

multidisciplinarietà degli interventi medesimi, sia per evitare significativi aggravii in termini di costi e tempi in particolare per i pazienti e le famiglie. Il rilievo tempestivo attraverso le metodiche di screening utilizzate nel presente studio consente un'agile ed efficace strategia per l'obiettivo suddetto, così da limitare l'accesso neuropsichiatrico solo a casi selezionati.

I primi anni di sviluppo, potrebbero rappresentare un interessante target di interventi agili e flessibili di prevenzione sull'ambiente familiare, che possano limitare distorsioni potenzialmente patologiche in particolare sul piano della relazione genitore-bambino. A tal proposito occorre tener sempre presente che l'arrivo di un figlio con una patologia cronica può condizionare lo stile di accudimento, le modalità di interazione e la costruzione della relazione col bambino stesso e a volte anche lo stato emotivo personale.

È possibile poi una progressiva dilazione della frequenza dei controlli neuropsichiatrici in linea con la frequenza dei controlli pediatrici, similmente a quanto indicato dalle più recenti linee guida internazionali ³³.

LIMITI DELLO STUDIO

L'utilizzo della DC:0-3 se da un lato consente a nostro parere una valutazione efficace e specifica dei soggetti in questa fascia d'età attraverso uno strumento e una metodologia ad hoc, dall'altro ancora non permette di rilevare entità nosografiche contemplate dai maggiori sistemi di classificazione (DSM e ICD). Per contro per gli scopi del presente studio gli autori ritengono utile riferirsi ai costrutti descritti per ipotizzare una suscettibilità precoce a manifestare problemi clinici e funzionali che giustifichi interventi di carattere preventivo più che curativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Zeanah CH Jr. (ed.). *Manuale di salute mentale infantile*. Milano: Masson 1996.
- 2 Siegel D. *La mente relazionale. Neurobiologia dell'esperienza interpersonale*, Milano: Raffaello Cortina Editore 2001.
- 3 Brodsky M, Lombroso PJ. *Molecular mechanisms of developmental disorders*. Development & Psychopathology 1998;10:1-20.
- 4 Antshel KM, Waisbren SE. *Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of PHENylalanine*. Neuropsychology 2003;17:458-68.
- 5 Antshel KM, Waisbren SE. *Developmental timing of exposure to elevated levels of Phenylalanine is associated with ADHD symptom expression*. J Abnorm Child Psychol 2003;31:565-74.
- 6 Huijbregts SC, De Sonnevile LM, Van Spronsen FJ, et al. *The neuropsychological profile of early and continuously treated Phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory*. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:697-712.
- 7 Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. *State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early- and continuously treated Phenylketonuria: an event-related potential comparison*. J Inherit Metab Dis 2005;28:831-43.
- 8 Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, et al. *Psychopathology of patients treated early for Phenylketonuria: results of the German collaborative study of Phenylketonuria*. Acta Paediatr 1994;407(Suppl):108-10.
- 9 Weglage J, Fünders B, Ullrich K, et al. *Psychosocial aspects in Phenylketonuria*. Eur J Pediatr 1996;155(Suppl 1): S101-4.
- 10 Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist 4/18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry 1991.
- 11 Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA preschool forms & profiles (2000)* Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.
- 12 Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, et al. *Behavioral and emotional problems in early-treated adolescents with Phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls*. J Inherit Metab Dis 2000;23:487-96.
- 13 Jusiene R, Kucinskas V. *Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with Phenylketonuria*. Medical Science Monitor 2004;10:CR102-7.
- 14 Smith I, Knowles J. *Behaviour in early treated Phenylketonuria: a systematic review*. Eur J Pediatr 2000;159(Suppl 2):S89-93.
- 15 Awiszus D, Unger I. *Coping with PKU: results of narrative interviews with parents*. Eur J Pediatr 1990;149(Suppl 1): S45-51.
- 16 Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, et al. *Living with Phenylketonuria: perspectives of patients and their families*. J Inherit Metab Dis 2005;28:639-49.
- 17 Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, et al. *Behavioural factors related to metabolic control in patients with Phenylketonuria*. J Inherit Metab Dis 2005;28:627-37.
- 18 Hollingshead AB. *Four factor index of social status*. New Haven (Connecticut): Department of Sociology, Yale University 1975.
- 19 Frigerio A, Cattaneo C. *Behavioral and emotional problems among Italian children and adolescents aged 4 to 18 years as reported by parents and teachers*. Eur J Psychol Assess 2004;12:124-33.
- 20 Frigerio A, Cozzi P, Pastore V, et al. *La valutazione dei problemi emotivo-comportamentali in un campione italiano di bambini in età prescolare attraverso la Child Behavior Checklist e il Caregiver Teacher Report Form*. Infanzia e adolescenza 2006;5.
- 21 Zero-To-Three National Center for Clinical Infant programs (1994). *Tr. it. Classificazione diagnostica 0-3*. Milano: Masson 1997.
- 22 Walder M, Siviero M. *Procedura sperimentale di valutazione clinica multimodale secondo la DC:0-3*. Psicomotricità 2007;11:31-6.
- 23 Sullivan JE. *Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated Phenylketonuria*. J Pediatr Psychol 2001;26:477-84.
- 24 Roberts RE, Attkisson CC, Rosenblatt A. *Prevalence of psychopathology among children and adolescent*. Am J Psychiatry 1998;155:715-25.
- 25 Frigerio A, Montirosso R. *La valutazione su base empirica dei problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva*. Infanzia e adolescenza 2002;1.
- 26 Achenbach TM, Howell CT, McConaughy SH, et al. *Six-year predictors of problems in a national sample of children and youth: II. Signs of disturbance*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995;34:488-98.
- 27 Skovgaard AM, Houmann T, Landorph SL, et al. *Assessment and classification of psychopathology in epidemiological research of children 0-3 years of age*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13:337-46.
- 28 Christ SE, Steiner RD, Grange DK, et al. *Inhibitory control in children with Phenylketonuria*. Dev Neuropsychol 2006;30:845-64.
- 29 Askinazi LS. *Parental perceptions of cognitive skills used in daily functioning in children with PKU and the relationship to IQ, school grades, and blood Phenylalanine measures*. Dissertation Abstracts International: Section B: the Sciences & Engineering 2002; 63(1-B):Univ.
- 30 Greenspan SI, Wieder S. *Disturbi*

della regolazione in Zeanah CH. *Manuale di salute mentale infantile*. Milano: Masson 2006.

³¹ Stemerink AM, Kalverboer AF, van der Meere JJ, et al. *Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated PHE-*

nylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23:548-62.

³² Brumm VL, Azen C, Moats RA, et al. *Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review*. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:549-66.

³³ National Institutes of Health Consensus Development Panel. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000*. *Pediatrics* 2001;108:972-82.

Corrispondenza: Mauro Walder, Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, A.O. San Paolo, via di Rudini, 8, 20142 Milano - Tel. +39 02 81844701 - Fax +39 02 50323115 - E-mail: mwalder@libero.it