

# Desempenho de crianças com fenilcetonúria no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver - II\*\*\*

## Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test - Denver II

Greyce Kelly da Silva\*  
Dionísia Aparecida Cusin Lamônica\*

\*Fonoaudióloga. Mestre em Fonoaudiologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo de Bauru (FOB/USP). Mestre no Teste de *Screening* de Desenvolvimento Denver II pela *University of Colorado Health Sciences Center School of Medicine*. Fonoaudióloga da Prefeitura Municipal de URU - SP. Endereço para correspondência: R. Alto Acre, 14-33 - Bauru - SP - CEP 17063-080 (greycefono@uol.com.br).

\*\*Fonoaudióloga. Livre-Docente. Professora Associada do Departamento de Fonoaudiologia da FOB/USP.

\*\*\*Trabalho Realizado no Departamento de Fonoaudiologia da FOB/USP, em Parceria com o Programa de Triagem Neonatal do Laboratório e Ambulatório de *Screening* Neonatal "Teste do Pezinho" da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru.

Artigo Original de Pesquisa

Artigo Submetido a Avaliação por Pares

Conflito de Interesse: não

Recebido em 25.01.2009.  
Revisado em 09.03.2010; 12.03.2010;  
29.07.2010.  
Aceito para Publicação em 29.07.2010.

### Abstract

Background: phenylketonuria is an autosomal recessive disorder resulting from the mutation of a gene located in chromosome 12q22-24.1. Aim: to describe the performance of children with classic phenylketonuria, who were diagnosed and treated early, in the Development Screening Test Denver - II. Method: participants were 20 children with phenylketonuria, ranging in age from 3 and 6 years, and 10 children with typical language development, paired by gender, age and socioeconomic level to the research group. The plasmatic phenylalanine measure and the neurological, psychological and social information were gathered in the data base of the Neonatal Screening Programs for Metabolic disorder. Assessment consisted on the application of the Development Screening Test Denver II. A descriptive statistical analysis and the Mann Whitney test were used in order to characterize the tested skills. For the measurements of the plasmatic phenylalanine blood levels the values considered for analysis were: below 2mg/dL, above 4mg/dL, reference values between 2 and 4mg/dL, of all exams performed during the participants' lives; maximum and minimum values and values obtained on the day of the screening application. Results: comparison between the groups indicated statistically significant differences for the personal-social and language areas. Conclusion: children who were diagnosed and treated early for phenylketonuria present deficits in the personal-social and language areas. Also, even when receiving follow-up and undergoing treatment, these children presented difficulties in maintaining normal plasmatic phenylalanine levels.

**Key Words:** Phenylketonuria; Infantile Development; Language; Assesment.

### Resumo

Tema: desempenho de crianças com PKU no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver - II. Introdução: a fenilcetonúria é uma desordem autossômica recessiva resultante da mutação do gene localizado no cromossomo 12q22.24.1. Objetivo: caracterizar o desempenho de crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente por meio do Teste de Screening de Desenvolvimento Denver II e dos níveis de fenilalanina sanguíneos. Método: participaram 20 crianças, dez com fenilcetonúria, diagnosticadas e tratadas desde o nascimento, de idade cronológica entre três a seis anos, e dez crianças do grupo típico, pareadas quanto ao sexo, idade e nível socioeconômico. Os níveis sanguíneos e as informações neurológicas, psicológicas e sociais foram obtidas no banco de dados do Programa de Triagem Neonatal para Erros Inatos do Metabolismo. A avaliação constou da aplicação do Teste de Screening de Desenvolvimento Denver-II. Utilizou-se estatística descritiva e aplicação do teste estatístico de *Mann Whitney* para a caracterização das habilidades. Para as medições dos níveis plasmáticos sanguíneos de fenilalanina considerou-se os valores abaixo de 2mg/dL, acima de 4mg/dL, os valores de referência entre 2 e 4mg/dL, de todos os exames realizados no decorrer da vida dos participantes, os valores mínimos e máximos e o valor obtido na época da avaliação fonoaudiológica. Resultado: A comparação entre os grupos foi estatisticamente significante nas áreas pessoal-social e de linguagem. Conclusão: crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente apresentaram prejuízo nas áreas pessoal-social e de linguagem e, mesmo com o acompanhamento periódico, apresentaram dificuldades para manter os níveis de normalidade de fenilalanina, embora realizassem o tratamento recomendado.

**Palavras-Chave:** Fenilcetonúria; Desenvolvimento Infantil; Linguagem; Avaliação.

Referenciar este material como:



Silva GK, Lamônica DAC. Desempenho de crianças com fenilcetonúria no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver - II. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2010 jan-mar;22(1):345-50.

## Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética, causada por mutação no gene localizado no cromossomo 12q22.24.1, que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase, ativa no fígado e é responsável pela transformação do aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina<sup>1-5</sup>. A elevação dos níveis de fenilalanina no sangue<sup>6</sup> permite a passagem de metabólitos em quantidade excessiva para o Sistema Nervoso Central (SNC), com efeito tóxico, provocando comprometimento cerebral difuso, envolvendo vias dopaminérgicas das regiões dorsolaterais do córtex pré-frontal e alterações na substância branca<sup>7-12</sup>. Os níveis de fenilalanina recomendados durante o tratamento ainda são discutidos na literatura<sup>1,5-6,12-16</sup>, porém, há unanimidade quanto ao controle rigoroso, principalmente nos primeiros três anos de vida.

Crianças com fenilcetonúria não tratadas tendem a apresentar comprometimento progressivo das funções cerebrais, desenvolvendo diversos sintomas, como deficiência intelectual, atraso global do desenvolvimento, dificuldade de aprendizagem e comportamentos autísticos<sup>4,7,9,12-16</sup>. A deficiência intelectual é a mais importante sequela desta doença, que pode ser evitada com tratamento adequado<sup>2,6,12-19</sup>. Estudos têm observado alterações do desenvolvimento geral, das funções executivas, complicações no desenvolvimento emocional e baixo desempenho escolar também em crianças com diagnóstico e início do tratamento precoce<sup>7,9,10,20-27</sup>.

Diante do exposto, este estudo foi delineado com o objetivo de caracterizar o desempenho de crianças com PKU diagnosticadas e tratadas precocemente por meio do Teste de *Screening* de Desenvolvimento Denver - II (TSDD - II) e dos níveis de fenilalanina sanguíneos.

## Método

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição onde o estudo foi realizado (protocolo número 116/2007). Os responsáveis legais pelos participantes assinaram o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", seguindo todos os critérios da Resolução 196/96 do CONEP.

A seleção e a caracterização da casuística foram realizadas por meio da análise dos prontuários do banco de dados do Programa de Triagem Neonatal para Erros Inatos do Metabolismo do Laboratório do "Teste do Pezinho" da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) - Bauru, seguindo-se os critérios de inclusão:

- . possuir o diagnóstico de PKU clássica, obtido até o sétimo dia do nascimento;
- . apresentar idade entre três a seis anos;
- . realizar tratamento e acompanhamento precoce para PKU, com adesão adequada, segundo os critérios das diretrizes nacionais<sup>6</sup>, ou seja, sem nenhuma falta aos agendamentos, realizando os exames sanguíneos periódicos, conforme a faixa etária e tratamento proposto;
- . não apresentar outras alterações congênitas ou adquiridas; síndromes genéticas e/ou neurológicas comprovadas, as quais não fazem parte da fenilcetonúria.

A casuística foi composta por vinte indivíduos. Dez do grupo com fenilcetonúria e dez do grupo controle, com desenvolvimento típico, pareadas quanto à idade, sexo e nível social. Ressalta-se que a idade, da criança do grupo controle não deveria exceder três meses da idade de seu par.

Na análise dos prontuários da área de Psicologia e Neurologia, verificou-se que nenhum dos participantes teve o diagnóstico de deficiência intelectual, mas foi observado que os participantes do grupo com PKU 1, 2, 7 e 10 foram descritos como desatentos e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas. O participante 5 foi descrito também como hiperativo. Na área social, todas as crianças do grupo PKU eram provenientes de nível socioeconômico baixo.

O TSDD - II<sup>28-30</sup> trata-se de uma escala de desenvolvimento que avalia as seguintes habilidades: pessoal-social, linguagem, motor fino-adaptativo e motor grosso. Os resultados foram anotados seguindo o manual do instrumento<sup>30</sup>, considerando os seguintes critérios: atenção (A): quando a linha da idade encontra-se na área azul da barra da prova a ser aplicada, e a criança falha ou se recusa a fazer a atividade proposta; recusa (R): quando a criança se recusa a realizar a atividade proposta; atraso (Atr): quando a criança não consegue apresentar as habilidades esperadas para a faixa etária. Atenção significa que a criança pode estar em fase de aquisição do comportamento, uma vez que o instrumento foi desenvolvido considerando "faixa de ocorrência". Assim, por exemplo, se, na faixa etária em questão, 75% a 90% das crianças desta faixa realizam o comportamento, e a criança alvo não realiza, isto significa uma atenção e não um atraso propriamente dito. Se a criança obtiver mais de duas atenções na mesma área, ela deverá ser reavaliada após orientação familiar e/ou estimulação e, nestes casos, considera-se que a criança está apresentando atraso.

Para a apresentação dos resultados referentes ao perfil das habilidades do desenvolvimento, utilizou-se estatística descritiva com valores de frequência relativa e aplicação do teste estatístico de *Mann Whitney* para a comparação da média de variáveis não paramétricas entre dois grupos independentes (nível de significância = 0,05).

Serão apresentadas em porcentagens, as medições dos níveis plasmáticos sanguíneos de fenilalanina, abaixo de 2mg/dL, acima de 4mg/dL, os valores de referência entre 2 e 4mg/dL, de todos os exames realizados no decorrer da vida dos participantes, conforme normativas do Programa de Triagem Neonatal para Erros Inatos do Metabolismo<sup>6</sup>, os valores mínimos e máximos (em mg/dL) e o valor obtido no exame sanguíneo obtido na época da avaliação fonoaudiológica.

## Resultados

A Tabela 1 apresenta, em valores relativos (porcentagem), atenção (A), recusas (R) e atraso (Atr), quanto ao desempenho nas habilidades pessoal-social (PS), motor fino-adaptativo (MFA), linguagem (Lgg) e motor grosso (MG) do TSDD- II para o grupo com PKU e para o grupo típico e o valor de p obtido por meio do teste estatístico *Mann Whitney*.

A Tabela 2 apresenta as medições dos níveis plasmáticos sanguíneos de fenilalanina (Phe) do grupo PKU, tomando todas as medições realizadas no decorrer da vida dos participantes, os valores  $\geq 2\text{mg/dL}$ ; entre 2 a 4 mg/dL,  $\leq 4\text{mg/dL}$  em porcentagem (%), o valor obtido no dia da avaliação e os valores mínimos e máximos em mg/dL.

TABELA 1. Porcentagens atenção (A), recusas (R) e atrasos (Atr) nos subtestes do TSDD- II, para o grupo PKU e grupo típico e valor de p (*Mann Whitney*).

TSDD- II	Desempenho Grupo						Valor de p
	PKU			Típico			
	A	R	Atr	A	R	Atr	
PS	40%	0%	60%	10%	0%	0%	0,00*
MFA	50%	0%	10%	20%	0%	0%	0,05
Lgg	70%	0%	40%	10%	0%	0%	0,00*
MG	10%	0%	0%	10%	0%	0%	0,97

Legenda: PS = pessoal-social; MFA = motor fino adaptativo; Lgg = Linguagem; MG = motor grosso; A = atenção; R = recusa; Atr = atraso; \* = estatisticamente significante.

TABELA 2. Porcentagens dos níveis plasmáticos, valor obtido no dia da avaliação e valores mínimo e máximo.

P	$\geq 2\text{mg/dL}$ (%)	2/4mg/dL (%)	$\leq 4\text{mg/dL}$ (%)	Dia do Teste(mg/dL)	Valor Mínimo (mg/dL)	Valor Máximo (mg/dL)
1	31	24,2	44,8	11,	0,2	33,6
2	7,9	11,2	80,9	17,9	1,4	17,9
3	6,8	17,6	76,5	10,9	1,4	24
4	11,4	9,1	79,5	9,4	0,4	24,6
5	18,6	25,6	55,8	5,7	0,3	15,5
6	27,3	25,4	27,3	9,1	0,4	24
7	3,7	-	93,3	21	1,4	26,3
8	84,5	13,3	2,2	1,4	0,2	13,1
9	3,6	7,1	83,3	13,1	0,8	20
10	12,3	12,3	75,4	10	0,1	25,4

## Discussão

O critério de que todas as crianças com PKU deveriam estar em acompanhamento e em tratamento com adesão adequada é de extrema relevância, pois a literatura descreve que crianças que atrasam o início do diagnóstico e que não fazem tratamento adequado apresentam riscos para deficiência intelectual, atrasos globais do desenvolvimento e outras manifestações, incluindo atraso neuropsicomotor, irritabilidade, hiperatividade, comportamentos mal adaptativos e/ou autísticos<sup>2-4,7,11-16,18</sup>. Entretanto, mesmo fazendo o acompanhamento e o tratamento iniciado em idade precoce, são relatados pela literatura atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios do comportamento, como hiperatividade, falta de atenção, impulsividade, não parar sentado, não conseguir se concentrar nas atividades, problemas de sono, irritabilidade e problemas escolares<sup>5,7,13-14,17-22</sup>. Nenhuma criança apresentou comportamentos autísticos, previstos principalmente na ausência de tratamento ou no início do tratamento tardio<sup>4</sup>. Cabe ressaltar que as crianças do grupo com PKU, 1, 2, 5, 7 e 10, no prontuário psicológico e neurológico, foram descritas como desatentas e com dificuldade para concentrar-se nas atividades propostas e a criança 5 também como hiperativa, dados confirmados na avaliação por meio do TSDD - II.

A comparação entre os grupos (Tabela 1) por meio do teste *Mann Whitney* foi estatisticamente significativa nas áreas pessoal-social e de linguagem. Cabe ressaltar, entretanto, que, na área motora fina-adaptativa, o valor obtido foi 0,05. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, corresponde exatamente ao valor de referência de significância, indicando cautela na interpretação desta habilidade, visto o tamanho da casuística avaliada. A literatura apresenta que indivíduos com baixa adesão ao tratamento ou que não conseguem manter os níveis de fenilalanina nos níveis recomendados podem apresentar dificuldades na coordenação motora fina<sup>17</sup>. Na área motora grossa, o valor obtido não foi estatisticamente significativo. Problemas motores são frequentemente relatados, principalmente para aqueles indivíduos que apresentam diagnóstico tardio de PKU. Os achados deste estudo são compatíveis com vários descritos na literatura nos quais são relatados que crianças com diagnóstico e tratamento precoces para PKU, tendem a não apresentar comprometimento na área motora grossa<sup>17-18</sup>.

As crianças do grupo com PKU apresentaram piores desempenhos nas áreas pessoal-social, seguida da área da linguagem e motora fina considerando a categoria atraso. Estudos apresentaram que crianças com PKU são de risco para alterações na habilidade pessoal-social<sup>2-3,5,7,13,17,20</sup>. Na habilidade pessoal-social, observa-se as reações pessoais da criança frente ao ambiente social que vivencia, quanto à realização, com independência, de tarefas cotidianas, envolvendo a organização de estímulos, o traquejo social, a percepção de relações e a compreensão do contexto. Cabe ressaltar que esta habilidade envolve o desenvolvimento da linguagem, pois para que a criança possa resolver problemas, planejar suas ações e interagir-se no ambiente social, a linguagem lhe serve como mediador. Assim, alterações no desenvolvimento ou desempenho da linguagem, receptiva e/ou expressiva, interferem em outros campos do desenvolvimento, principalmente na área pessoal-social, assim como esta área interfere no desenvolvimento e desempenho da linguagem<sup>20</sup>. Os comportamentos mal adaptativos, como dificuldade para manter a atenção em estímulos determinados e hiperatividade também refletem no desempenho da criança com reflexos nas habilidades comunicativas e de aprendizagem, com aponta a literatura<sup>2,7,9,16-22,27</sup>. Poucos estudos enfocaram especificamente as habilidades de linguagem<sup>20</sup>, mas muitos estudos enfocaram os prejuízos de indivíduos com PKU, mesmo tratados precocemente, nas funções executivas<sup>1,7,12,23-27</sup>. Funções executivas compreendem habilidades necessárias para a solução de problemas, como por exemplo, planejamento, memória operacional, atenção seletiva, flexibilidade e a inibição e autorregulação do comportamento<sup>23</sup>. Estas funções traduzem-se em comportamentos complexos que dependem da integridade de diversos processos cognitivos, emocionais motivacionais e volitivos, contemplados nas atividades pessoal social e habilidades lingüísticas.

Analisando a Tabela 2, verifica-se que as crianças com PKU apresentaram, mesmo cumprindo o protocolo de tratamento<sup>6</sup>, a maioria dos índices de fenilalanina fora dos valores de referência recomendados.

A literatura apresenta a influência dos níveis da fenilalanina e tirosina<sup>1-2,5,7,10-11,16-17,19,23-25,27</sup> que, em excesso, interfere na síntese protéica cerebral, na formação da mielina, nos neurotransmissores, prejudicando, particularmente, as vias dopaminérgicas das regiões do córtex pré-frontal e frontal, podendo interferir no processamento integrativo entre estas e regiões distais cerebrais, mesmo em crianças com diagnóstico e tratamento da PKU.

Influências das perturbações bioquímicas no funcionamento do SNC têm sido estudadas, tendo como alvo a desordem genética, envolvendo o gene 12q22.24.1 e mutações<sup>3-5,11</sup>.

Apesar da maioria dos participantes deste estudo apresentar variações nos níveis de fenilalanina sanguínea e atraso nas áreas pessoal-social, linguagem e motora fina, não é possível afirmar qual a exata influência destes altos níveis de fenilalanina no SNC, apesar da literatura demonstrar evidências nesta relação<sup>1-5,7-11, 16-19,23-27</sup>. Neste estudo, isto se deve pela ausência de exames por imagens e monitoramento genético, além de outras avaliações envolvendo o efeito do aminoácido livre no cérebro, bem como a suscetibilidade de cada indivíduo, quanto à passagem dos aminoácidos pela barreira hematoencefálica. Cabe ressaltar, entretanto, que o diagnóstico precoce associado ao acompanhamento do desenvolvimento destas crianças, com o controle dietético e dos níveis plasmáticos da fenilalanina,

podem auxiliar para redução dos efeitos deletérios da PKU, prevenindo alterações do desenvolvimento que trarão reflexos relevantes para sua aprendizagem em geral, influenciando na integração social no âmbito familiar e escolar, contribuindo para melhoria da qualidade de vida destas crianças. Este é um assunto pouco pesquisado pela Fonoaudiologia.

## Conclusão

Crianças com PKU diagnosticadas e tratadas precocemente demonstraram prejuízo nas áreas pessoal-social, de linguagem e motora fina-adaptativa e, mesmo com o acompanhamento periódico, apresentaram dificuldades para manter os níveis de normalidade de fenilalanina, embora realizassem o tratamento recomendado. Tais alterações comprometem sua comunicação, interferindo na sua integração social e aprendizagem.

## Referências Bibliográficas

1. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):31-41.
2. Kalbiye Y, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006;2(11):987-90.
3. Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, Korem S, Yardeni T, Gal N, et al. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (PHA) gene. *J Hum Genet.* 2008;53:407-18.
4. Steiner CE, Acosta AX, Guerreiro MM, Marques-de-Faria AP. Genotype and natural history in unrelated individuals with phenylketonuria and autistic behavior. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2-A):202-5.
5. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet and Metab.* 2007;92 63-70.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [acesso em 2007 jul]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sas>.
7. Anderson PK, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol.* 2007;32(2):645-68.
8. Ding XQ, Fiehler J, Kohlschütter B, Wittkugel O, Grzyska U, Zeumer H, et al. MRI abnormalities in normal- appearing brain tissue of treated adult PKU patients. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(5):998-1004.
9. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology.* 2001; 15(2):221-9.
10. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J. Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents and young adults. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28:445-55.
11. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, Antonozzi I, Burrioni M, Carnevale F, Chiarotti F, Popolizio T, Giannatempo GM, D'Alesio V, Scarabino T. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria: A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy study. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):209-16.
12. Sirrs SM, Laude C, Madler B, Brief EE, Tahir SA, Bishop C, et al. Normal appearing white matter in patients with phenylketonuria: water content, myelin water fraction, and metabolite concentrations. *Radiology.* 2007;242(1):236-43.
13. Bosh AM, Tybout W, Spronsen van FJ, Valk de HW, Wijburg FA, Grootenhuys MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:29-34.

14. Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *Rev Nutr Campinas*. 2006;19(3):381.
15. Mira NVM, Márquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(1):86-96.
16. Spronsen-Van FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008.
17. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colome R, Campistol J. Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuria patients. *Neuropsychology*. 2008;22(4):426-43.
18. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-Analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91-101.
19. Channon S, Goodman G, Zlotowitz Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long term cognitive outcome. *Arch Dis Child*. 2007;92:213-8.
20. Burgard P. Recent results on intelligence, school education and information processing in patients early treated for phenylketonuria (PKU). *Pediatr Polska*. 1997;(Suppl 6):25-32.
21. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:549-66.
22. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blankely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:137-43.
23. Diniz-Malloy LF, Martins CC, Carneiro KC, Cerqueira MMM, Ferreira APA, Aguiar MJB, et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2-B):473-9.
24. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarrotti, Carducci CI, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:115-125.
25. VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet*. 2007;72:13-8.
26. Simon E, Schwarz M, Ross J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health qual life outcomes*. 2008;6:25.
27. Wiersema JR, Meere Van Der 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.
28. Frankenburg WK, Doods J.B. The Denver developmental screening test. *Pediatrics*. 1967;71(2):181-91.
29. Frankenburg WK, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992a;89(1):91-7.
30. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N, et al. Denver II training manual. Denver: Denver Developmental Materials; 1992b.