



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento Attività Integrata di Salute della Donna e del Bambino

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA
IN MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE
INDIRIZZO: EMATO-ONCOLOGIA, GENETICA, MALATTIE RARE E
MEDICINA PREDITTIVA
CICLO: XXVII

**Caratteristiche del funzionamento cognitivo e psicologico di soggetti preadolescenti
e adolescenti con infezione da HIV-1 da trasmissione verticale**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Supervisore: Ch.mo Prof. Carlo Giaquinto

Dottoranda: Valentina Boscolo

COGNITIVE AND PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PERINATALLY HIV-INFECTED PREADOLESCENTS AND ADOLESCENTS

Abstract

Background. New diagnoses of HIV infection in children, were accounted every year. In 2015, the new diagnoses in adolescents (15 to 17 years) were the 1.8% of all new diagnoses. The main cause of infection is vertical transmission, and in the 75% of cases occurs in individuals of foreign origin (ISS, 2016). The introduction of combination antiretroviral therapy, has passed the HIV infection from a life-threatening condition to a chronic disease. More and more children and adolescents became adults. The research may help to clarify important developmental aspects as cognitive and psychological functioning. Neurocognitive impairments (Nachman et al., 2012; Smith et al., 2006; Smith et al., 2012), behavioral and emotional problems, are described in a higher measure than the general population or other high-risk groups (Gadow et al., 2012; Mellins & Malee, 2013).

The main objective of the study is to describe the cognitive and psychological characteristics of HIV-1 infected preadolescents and adolescents on antiretroviral therapy. The specific objectives concern the deepening of the relationship with the social and family variables and medical variables. A cross-sectional study, compared also the psychosocial characteristics of adolescents HIV-infected with a group of adolescents treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods. It have been assessed HIV-infected preadolescents and adolescents and their parents/*caregivers*. Each participant has been administered with the “Visualization and Reasoning Scale” of Leiter-R and with the Achenbach Youth Self Report Questionnaire. To each parents/*caregivers* has been asked to complete the Achenbach CBCL Questionnaire. Social, family and clinical data have been collected. Data have been analyzed using STATA (version 12.0) software.

Results. Thirty patients were recruited. The subjects (mean age 14.4 years) are in 60.7% of cases of foreign origin and in 35.7% living in adoptive/foster families. All attending school and in 28.5% of cases they have repeated at least one school year. They are on antiretroviral therapy for a mean of 11.4 years. The 22.2% are in category C of the CDC

Classification, the viral load is suppressed in 85.7% of cases and the mean of CD4/mm³ cells count in the sample is 696, 35.

A significant proportion of patients (42.86%), have a score to cognitive assessment that ranks in the lower norm. The scores at the YSR and CBCL, do not exceeded the clinical *cut-off* (borderline T score ≥ 60 Clinical T score ≥ 64) for all symptomatic and syndromic scales. The Activities Scale score on YSR (M 36.74), approaches the subclinical range (borderline T 31-35 clinical T score <31). Subclinical and clinical scores have been also recorded in the Internalizing Disorders Scale of CBCL (17.65% borderline - 35.29% clinical). The patients and parents/*caregivers* report a significant impairment in Activities (borderline and clinical scores in 48,05%) and Total Competence (68.9% patients - 50% parents/*caregivers*). Social Competence and Activities scores are significantly ($p < 0.01$) lower in HIV-infected patients than in adolescents HSCT survivors.

Conclusion. The preadolescents and adolescents HIV infected, shows vulnerability on cognitive functioning level and psychosocial impairment, described by internalizing symptoms and by poor social engage compared with the healthy peers but also compared with a group of adolescents with chronic disease.

Abstract

Premessa. Ogni anno in Italia si registrano nuove diagnosi di infezione da HIV in età pediatrica. Nel 2015 le nuove diagnosi negli adolescenti (15-17 anni) hanno rappresentato il 1,8% di tutte le nuove diagnosi. La causa principale di infezione è la trasmissione verticale e nel 75% dei casi riguarda soggetti di origine straniera (ISS, 2016). L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione ha transitato l'infezione da HIV dall'essere una patologia di rischio per la sopravvivenza ad una patologia di tipo cronico. Sempre più bambini e adolescenti possono accedere all'età adulta. La ricerca può quindi aiutare a chiarire aspetti importanti dello sviluppo come il funzionamento cognitivo e psicologico. Prestazioni inferiori alla norma nei test neurocognitivi (Nachman et al., 2012; Smith et al., 2006; Smith et al., 2012), problemi comportamentali ed emotivi sono rilevati in misura superiore rispetto alla popolazione generale o ad altri gruppi ad alto rischio (Gadow et al., 2012 Mellins & Malee, 2013).

Obiettivo principale dello studio è quello di descrivere le caratteristiche cognitive e psicologiche di preadolescenti e adolescenti HIV-1 positivi in terapia antiretrovirale. Obiettivi specifici riguardano l'approfondimento della relazione con le variabili socio-familiari e con le variabili mediche. È stato inoltre effettuato il confronto trasversale delle caratteristiche psicosociali con un gruppo di adolescenti sopravvissuti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

Metodi. Sono stati testati i soggetti pediatrici preadolescenti e adolescenti e i loro genitori/*caregivers*. Ai partecipanti è stata somministrata la Scala Visualizzazione e Ragionamento della Leiter International Performance Scale - Revised ed è stato richiesto di completare il questionario di Achenbach (Youth Self Report - YSR). Ai genitori/*caregivers* è stato richiesto di completare il questionario di Achenbach (Children Behaviour Checklist - CBCL). Sono stati raccolti dati socio-anagrafici e familiari e, dalle cartelle cliniche, i dati relativi allo stato infettivo. I dati sono stati elaborati con il programma STATA versione 12.0.

Risultati. Trenta soggetti sono stati arruolati. I soggetti (età media 14 anni e 4 mesi) sono nel 60,7% dei casi di origine straniera e il 35,7% vive in famiglie affidatarie o adottive. Tutti frequentano la scuola e il 28,5% ha ripetuto almeno un anno scolastico. Assumono terapia antiretrovirale in media da 11,4 anni, il 22,2% rientra nella categoria C della classificazione CDC, la carica virale risulta soppressa nel 85,7% dei casi e in media la conta delle cellule CD4 /mm³ è di 696,35.

Una parte significativa di soggetti (42,86%) presenta un punteggio alla valutazione cognitiva che si colloca nella norma inferiore. La media dei punteggi allo YSR e alla CBCL non raggiunge il *cut-off* per la diagnosi psichiatrica (subclinico T score ≥ 60 clinico T score ≥ 64) e si colloca nella norma in tutte le scale sintomatiche e sindromiche. Allo YSR il punteggio medio (M 36,74) nella scala delle Attività si avvicina al *range* subclinico (subclinico T score 31-35 clinico T < 31). Punteggi subclinici e clinici si rilevano alla CBCL nella Scala dei Disturbi Internalizzanti (17.65% subclinico - 35.29% clinico). Emerge concordanza tra genitori e pazienti rispetto alla compromissione significativa nelle Attività (punteggi subclinici e clinici nel 48,05%) e nelle Competenze Totali (68.9% pazienti - 50% genitori/*caregivers*). I punteggi nelle Attività e nelle Competenze Sociali sono significativamente (p 0.01 e p 0.01) più bassi nei soggetti HIV positivi rispetto agli adolescenti sopravvissuti al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

Conclusioni. I soggetti preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV presentano una vulnerabilità sul piano cognitivo e disturbi psicologici di tipo internalizzante in misura superiore alla norma. Presentano inoltre una compromissione significativa delle attività e delle relazioni sociali rispetto alla popolazione generale e nel confronto con un altro gruppo di soggetti con patologia cronica.

INDICE

1. Introduzione

1.1 Epidemiologia dell'HIV.....	pag. 13
1.2 Caratteristiche eziologiche dell'infezione e trasmissione verticale <i>mother -to – child</i>	pag.14
1.3 Profilassi del neonato nato da madre sieropositiva.....	pag. 16
1.4 La terapia antiretrovirale in età pediatrica.....	pag. 17
1.5 Disturbi neurocognitivi e psicopatologia nell'infezione da HIV.....	pag. 18
1.6 Rationale del progetto di ricerca.....	pag. 19

2. Neurocognition and quality of life after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruption (Penta-11 trial Long Term Follow – Up)

2.1 Introduction.....	pag. 24
2.2 Methods.....	pag. 25
2.3 Data Analysis.....	pag. 26
2.4 Results.....	pag. 26
2.5 Discussion.....	pag. 30

3. Studio osservazionale sulle caratteristiche socio-familiari, cognitive e psicologiche di soggetti preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV-1 da trasmissione verticale

3.1 Introduzione.....	pag. 37
3.2 Obiettivi dello studio.....	pag. 37
3.3 Metodi.....	pag. 38
3.3.1 Il campione.....	pag. 38
3.3.2. Il protocollo.....	pag. 39

3.3.3 Strumenti non standardizzati.....	pag. 40
3.3.4 Strumenti standardizzati.....	pag. 41
3.4 Variabili mediche.....	pag. 44
3.5 Analisi statistiche.....	pag. 46
3.6 Risultati.....	pag. 46
3.6.1 Variabili socio-anagrafiche e familiari.....	pag. 46
3.6.2 Variabili mediche.....	pag. 47
3.6.3 Livello di funzionamento cognitivo.....	pag. 48
3.6.4 Caratteristiche psicologiche e comportamentali.....	pag. 49
3.7 Discussione.....	pag. 59
3.8 Limiti e conclusioni.....	pag. 62

4. L’impatto di patologie che determinano un rischio per la sopravvivenza sulle caratteristiche psicosociali e comportamentali: confronto fra adolescenti HIV positivi e pazienti trattati con trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)

4.1 Introduzione.....	pag. 63
4.2 Metodi.....	pag. 66
4.2.1 Il campione.....	pag. 66
4.2.2 Procedura.....	pag. 67
4.3 Risultati.....	pag. 68
4.4 Discussione.....	pag. 72
4.5 Conclusioni.....	pag. 75

5. Discussione generale..... pag.77

6. Conclusioni..... pag. 80

BIBLIOGRAFIA..... pag. 83

APPENDICE 1

Protocolli degli strumenti utilizzati

- Leiter International Performance Scale - Revised (Leiter-R)
- CBCL – Children Behaviour Checklist (range 6-18 anni)
- YSR – Youth Self Report (range 11-18 anni)

APPENDICE 2

Pubblicazioni

- Neurocognition and quality of life after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruption.
AIDS. 2016 Apr 24;30(7):1075-81.
- Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions.
AIDS. 2013 Feb 27(4): 579–589

Pubblicazioni (submitted)

- Impact of life-threatening diseases on psychosocial and behavioral features: a comparison between HIV infected adolescents and patients treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT).
Journal of Adolescent Research. Submitted on Feb 2017.

Introduzione

1.1 Epidemiologia dell'HIV

Nel mondo nel 2015, si sono registrate 36,7 milioni di persone con l'infezione da HIV. Di questi, un milione ed ottocento mila sono bambini e ragazzi di età inferiore ai 15 anni. A livello globale, la distribuzione delle persone con infezione da HIV cambia significativamente in funzione della regione geografica: il 63,95% si trova nella regione africana, il 10,56% nel sud est asiatico e regione del Pacifico, il 1,78% in America Latina e Caraibi (WHO, 2015). Il fatto che le aree endemiche si trovino principalmente nel sud del mondo non significa che i paesi maggiormente industrializzati siano esenti dalle problematiche della diffusione dell'infezione da HIV. Un aumento delle nuove diagnosi continua ad essere registrato in Europa soprattutto nei Paesi dell'Est Europa e in Russia (ECDC, 2015).

I movimenti migratori dai Paesi in via di sviluppo che caratterizzano i nostri anni determinano la diffusione del virus poiché la maggior parte delle persone provenienti da aree endemiche non è a conoscenza del proprio stato infettivo. Nei paesi sviluppati dell'Europa e del Nord America più del 95% dei soggetti infetti da HIV al di sotto dei 15 anni riceve una terapia antiretrovirale, in paesi a medio e basso reddito questa percentuale scende fino a meno del 15% (WHO, 2013).

In Italia nel 2015 sono state segnalate 3.444 nuove diagnosi di infezione da HIV con un'incidenza pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti, il 7,8% delle nuove diagnosi riguardano la Regione Veneto. (ISS, 2016).

Nel 2015 le nuove diagnosi di infezione da HIV nei bambini e ragazzi fino a 15 anni, sono state 15, di cui 8 riguardavano femmine e 7 maschi. Per le classi d'età 0-2 anni e 3-14 anni la distribuzione maschi-femmine è piuttosto bilanciata; viceversa, nelle classi d'età successive aumenta progressivamente la proporzione di maschi. Prevalde invece il numero di femmine (66,7%) nella fascia di età compresa tra 15-17 anni.

Secondo i dati dell'OMS (ISS, 2016), più del 90% dei bambini acquisisce l'infezione da HIV per trasmissione verticale.

Le nuove diagnosi di infezione da HIV tra gli adolescenti (15-17 anni) sono state 12 nel 2015 e rappresentano l'1,8% del totale.

In questa fascia di età il 75% dei casi è rappresentato da stranieri. Questo dato suggerisce che in questi casi l'infezione possa essere avvenuta all'estero.

Nel 2015, l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri era di 18,9 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto a un'incidenza tra italiani residenti di 4,3 nuovi casi per 100.000.

Rispetto invece ai nuovi casi di AIDS, nel 2015 sono stati diagnosticati 789 nuovi casi segnalati entro giugno 2016, pari a un'incidenza di 1,4 per 100.000 residenti. L'1,4% riguarda soggetti di età compresa tra 0 e 18 anni.

1.2 Caratteristiche eziologiche dell'infezione da HIV e trasmissione verticale *mother-to-child*

L'agente eziologico dell'infezione è un retrovirus del quale sono noti due sierotipi, l'HIV-1 e l'HIV-2. L'HIV-1 determina la maggioranza delle infezioni sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo. L'HIV-2 presenta minore patogenicità ed è principalmente diffuso in alcuni paesi dell'Africa Occidentale.

Il virus dell'HIV trascrive il proprio RNA in DNA per mezzo di trascrittasi inversa. Le cellule bersaglio, capaci di incorporare permanentemente il virus e consentirne la replicazione sono i linfociti T CD4-positivi ma anche macrofagi, cellule dendritiche, cellule della microglia del sistema nervoso centrale. Da qui, il rischio di effetti neurologici e neurocognitivi. La fusione del virus con la membrana cellulare si realizza quando l'RNA genomico virale viene liberato dai suoi involucri e penetra all'interno della cellula. Il RNA virale è trascritto a DNA con l'intervento della trascrittasi inversa. Questo DNA migra nel nucleo della cellula, dove è integrato nel DNA dei cromosomi. La sua integrazione nel genoma della cellula ospite è permanente e dopo l'integrazione può rimanere inattivo anche per lungo tempo, oppure può manifestare intensa attività di espressione, che conduce alla produzione di nuovi elementi virali. Il DNA provirale si duplica assieme a quello della cellula ospite a ogni mitosi. Il meccanismo di replicazione virale così descritto spiega anche le caratteristiche della malattia che può mantenersi silente per lungo tempo.

La diagnosi viene accertata mediante prove di laboratorio, che dimostrano la presenza di HIV, di alcune sue componenti specifiche o di anticorpi specifici anti-HIV. Parallelamente viene registrata la conta delle cellule del sistema immunitario bersaglio

dell'infezione, i linfociti T CD4-positivi (CD4+). Il trattamento precoce è lo strumento più efficace per la riduzione della replicazione virale sia nella popolazione adulta che nella popolazione pediatrica (Simon et al., 2006; Klein et al., 2005; Laanani et al., 2015). Le modalità di trasmissione del virus sono: i rapporti sessuali (sia eterosessuali che omosessuali), l'esposizione a sangue ed emoderivati contenenti il virus (via parenterale); la trasmissione verticale dalla madre al figlio durante la gravidanza, il parto o con l'allattamento al seno. Questa modalità di trasmissione rappresenta la principale casa di infezione in età pediatrica (Birkhead et al., 2010; Nielsen-Saines et al., 2012). Il rischio di trasmissione è correlato ai valori di carica virale materna in gravidanza e al parto.

L'avvio della gravidanza rappresenta in molti casi il momento in cui le donne e di conseguenza il partner (qualora positivo) vengono a conoscenza del proprio stato infettivo. Nel 2014 il 2,1% delle nuove diagnosi di HIV è stata effettuata nel contesto degli accertamenti collegati alla gravidanza (ISS, 2015). In assenza di qualunque intervento preventivo, il rischio di trasmissione materno-fetale di HIV è del 15–30% in paesi come Stati Uniti o Europa, ma può aumentare fino al 25–40% nei paesi dell'Africa sub sahariana. L'allattamento materno aumenta di oltre un terzo il rischio di trasmissione (WHO, 2103). La maggior parte dei casi di trasmissione verticale avviene in prossimità del parto o durante il travaglio di parto. Con l'utilizzo della terapia antiretrovirale in gravidanza, specifici interventi farmacologici e ostetrici e l'allattamento artificiale esclusivo, il rischio di trasmissione verticale si riduce a meno del 2%. (Townsend et al., 2008; Giacomet et al., 2004).

Gli sviluppi più recenti indicano anche la possibilità di praticare il parto vaginale quando la carica virale soppressa (Townsend et al., 2006; Boer et al., 2010; Legardy-Williams et al., 2010). In Italia i criteri di inclusione per il parto vaginale indicati dalle Linee Guida sull'uso di farmaci antiretrovirali (2015), sono i seguenti:

- età della madre >18,
- gravidanza singola,
- presentazione di vertice,
- Epoca Gestazionale 37+0 - 41+4,
- travaglio spontaneo o indotto,
- > 20 settimane di terapia antiretrovirale di combinazione con buona aderenza.

- RNA 200 copie entro 4 settimane dal parto.

1.3 Profilassi del neonato nato da madre sieropositiva

La diagnosi di infezione del neonato viene posta alla luce dei risultati ai test virologici HIV-DNA e PCR. I test virologici vengono eseguiti:

- fra la nascita ed i 14 giorni di vita,
- fra il 1° e il 2° mese
- fra il 4° e il 6° mese.

Il neonato da profilassi assume terapia con ziduvina *per os* per sei settimane con riduzione a 4 settimane per neonati da madre che ha svolto terapia di combinazione con stabile soppressione virologica in gravidanza. Situazioni particolari richiedono l'individualizzazione del regime (Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali, 2015).

Da gennaio 2011 a dicembre 2016 l'équipe multidisciplinare di Infettivologia e AIDS Pediatrico del Dipartimento di Attività Integrata per la Salute della Donna e del Bambino dell'Università degli Studi di Padova ha preso in carico 170 bambini nati da madre sieropositiva. Questi bambini hanno un'età media di due anni e otto mesi (DS 0.03 – 5.9). Di questi, 98 (57,65%) sono maschi e 72 (42,35%) femmine. Di loro, 145 (85,29%) sono negativi all'infezione da HIV, 23 (13,53%) sono indeterminati e soltanto 2 (1,18%) sono risultati positivi, in entrambi i casi l'infezione è stata contratta all'estero (Est Europa e Africa). I dati sono in linea con quanto riportato nella letteratura epidemiologica per cui nell'infanzia, maschi e femmine nati da madre sieropositiva, si distribuiscono in modo omogeneo. Altrettanto viene confermata la percentuale inferiore al 2% di soggetti nati da madre sieropositiva che contraggono l'infezione. Questo come già detto è il valore registrato nei Paesi della regione Nord America ed Europea. In più dell'80% dei casi la causa di infezione nella madre è la provenienza da area endemica, in particolare dalla regione Africana seguita dai Paesi dell'Est Europa. Solo nel 1,76% dei casi la causa di infezione è rappresentata dalla tossicodipendenza.

Grafico 1. Stato infettivo dei soggetti nati da madre sieropositiva seguiti a Padova 2011-16

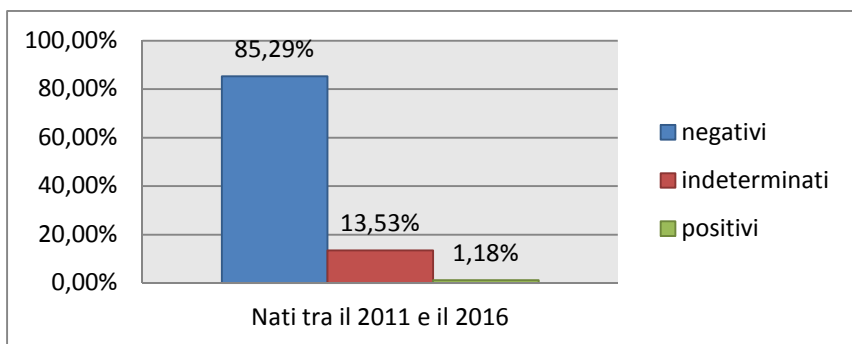
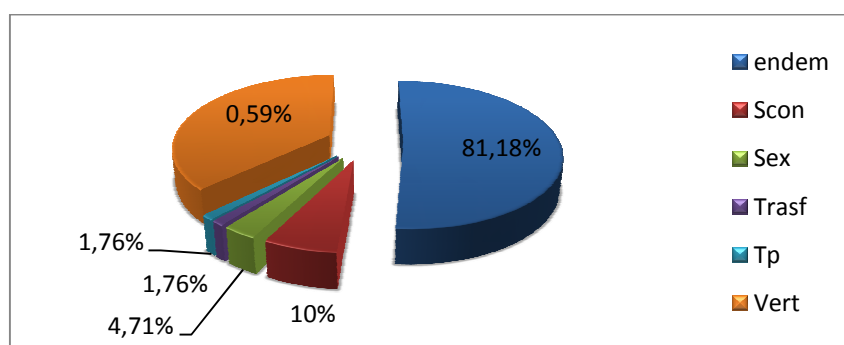


Grafico 2. Cause di infezione nelle madri



1.4 La terapia antiretrovirale in età pediatrica

La terapia antiretrovirale serve a ridurre la morbosità e la mortalità HIV-correlate, ricostituire e preservare la funzione immunitaria; indurre e mantenere una soppressione completa della replicazione virale; minimizzare la tossicità dei farmaci; migliorare la qualità della vita. A questo, in età pediatrica, si aggiunge la necessità di mantenere una crescita regolare e un adeguato sviluppo neurocognitivo (Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali, 2015). Le principali classi di farmaci disponibili sono: gli inibitori nucleotidici e non nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI, NNRTI), gli inibitori delle proteasi (PI), gli inibitori delle integrasi del genoma virale, inibitori della fusione, antagonisti del recettore CCR5.

Il cambiamento nella terapia antiretrovirale ha determinato una diminuzione del rischio di morte collegato all'AIDS. Dal 1996 (introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione) i farmaci attualmente in uso hanno permesso il transito dell'infezione da HIV da una condizione clinica di rischio per la sopravvivenza ad una condizione di tipo

cronico che può mantenersi asintomatica per molto tempo. Come sottolineato da un recente studio sulla popolazione di adolescenti (14-20 anni) sieropositivi francesi (Funck-Brentano et al., 2016) non si tratta soltanto di assicurarsi che i pazienti assumano la terapia ma che la assumano regolarmente lungo l'intero arco della vita. Una buona aderenza alla terapia antiretrovirale in età pediatrica rappresenta uno dei principali fattori collegati alla soppressione della carica virale e ad una condizione clinica possibilmente asintomatica e di conseguenza alla possibilità di sperimentare una buona qualità della vita. Studi prospettici condotti sia nell'adulto sia nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta proporzionalmente all'aumento delle dosi omesse (Giacomet et al., 2014). In uno studio europeo su 1000 bambini in terapia si è riscontrato che nel 12% dei casi si era registrato il fallimento terapeutico per le tre classi di farmaci disponibili, dopo cinque anni dall'inizio della terapia: una percentuale doppia rispetto agli adulti (Castro et al., 2011). Ci sono molti motivi per il fallimento terapeutico ma la scarsa aderenza è il principale (Van Dyke et al., 2002; Vrijens et al., 2005)

1.5 Disturbi neurocognitivi e psicopatologia nell'infezione da HIV

Diversi studi rilevano prestazioni inferiori alla norma nei test neurocognitivi di ragazzi con infezione da HIV (Nachman et al., 2012; Smith et al., 2006; Smith et al., 2012). La prevalenza di questi disturbi si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione. Tuttavia, disturbi neurocognitivi sembrano interessare il 10% dei pazienti (e il 4% dei pazienti che non riferiscono sintomi) (Antinori et al., 2007; Pinnetti et al., 2015). L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione ha determinato la diminuzione significativa del numero di bambini diagnosticati per encefalopatia progressiva (Shanbag et al., 2005). Forme più lievi e non degenerative di deficit neurocognitivi si rilevano nella metà dei soggetti con infezione da HIV (Chiriboga et al., 2005; Smith et al., 2012; Walker et al., 2013).

Alcuni studi (Bunupuradah et al., 2013; CHER study) si sono focalizzati sul differimento dell'avvio della terapia antiretrovirale nell'infanzia e hanno rilevato che il postporre l'inizio della terapia si associa a prestazioni neurocognitive inferiori alla norma, soprattutto nei bambini più piccoli. L'interruzione della terapia antiretrovirale non sembra invece avere effetti così evidenti nei bambini e ragazzi più grandi

(Laughton et al., 2013), suggerendo che i danni dell'infezione da HIV nello sviluppo cerebrale sembrano verificarsi precocemente nell'infanzia (Van Rie et al., 2009; Whitehead et al., 2014). I disturbi psichiatrici vengono riscontrati in circa la metà dei pazienti adulti con infezione da HIV. Le principali manifestazioni sono rappresentate dalla depressione, dall'ansia e da disturbi psicotici (Bing et al., 2001). Studi sulla psicopatologia nell'HIV in età pediatrica evidenziano problemi comportamentali ed emotivi in questa popolazione rispetto alla popolazione generale o ad altri gruppi ad alto rischio (Mellins et al., 2009; Malee et al., 2009; Gadow et al., 2012; Sohn et al., 2013). La letteratura presenta ampi tassi di incidenza di psicopatologia a seconda di quale strumento venga utilizzato per l'indagine e per la selezione del campione. Inoltre non è ancora chiaro se i risultati riguardo la salute mentale siano legati alle infezioni da virus, alle condizioni cliniche (Nachman et al., 2012), alla comunicazione della diagnosi (Sopeña et al., 2010), alla terapia antiretrovirale cronica o se un ruolo significativo venga giocato anche dallo sfondo sociale.

1.6 Rationale del progetto di ricerca

Date le premesse della letteratura internazionale, il progetto di ricerca presentato mira a descrivere alcuni aspetti della relazione tra lo stato infettivo, la terapia antiretrovirale e la qualità del funzionamento cognitivo, psicologico e comportamentale dei soggetti preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV-1 da trasmissione verticale. Il progetto ha preso avvio con lo studio Penta 11 che riguarda la valutazione degli effetti clinici, virologici e immunologici dell'interruzione pianificata di trattamento antiretrovirale nei bambini con infezione da HIV. Si tratta di un lavoro volto a comprendere i rischi rispetto all'evoluzione del quadro clinico dovuti all'interruzione della terapia antiretrovirale nei soggetti con carica virale soppressa. È uno studio europeo e multicentrico che ha previsto nel suo follow-up a lungo termine un approfondimento rispetto agli effetti dell'interruzione pianificata di trattamento sulla prestazione neurocognitiva e sulla percezione della qualità della vita dei soggetti HIV randomizzati nello studio principale. I risultati ad uno e due anni di *follow-up* non hanno evidenziato differenze significative nella prestazione neurocognitiva e nella percezione della qualità della vita tra i due gruppi, quello dei soggetti che hanno mantenuto regolare l'assunzione della terapia e quelli sottoposti ad interruzione pianificata del

trattamento. Tuttavia lo studio, parte integrante del mio progetto di dottorato, ha rilevato difficoltà nelle prestazioni neurocognitive e punteggi di “preoccupazione clinica” nella percezione della qualità della vita in una percentuale significativa di soggetti. Al’interno di questo trial, la valutazione neurocognitiva è stata puntiforme e non ha registrato le misure *baseline*, cioè prima dell’interruzione pianificata della terapia. Inoltre, non sono state considerate le variabili psicosociali e ambientali che possono influenzare sia la prestazione cognitiva sia la percezione della qualità di vita. Questi risultati hanno motivato la progettazione di un ulteriore lavoro, parte integrante del mio progetto di dottorato, volto ad approfondire le caratteristiche del funzionamento cognitivo e psicologico dei soggetti preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV seguiti dall’*équipe* multidisciplinare di Infettivologia e AIDS Pediatrico del Dipartimento A.I per la Salute della Donna e del Bambino di Padova. Obiettivo principale dello studio è quello di descrivere le caratteristiche socio-familiari dei soggetti con infezione da HIV in età pediatrica anche alla luce di cambiamenti che a livello sociale e ambientale hanno caratterizzato la popolazione con infezione da HIV. Non si tratta più di bambini provenienti da contesti familiari di tossicodipendenza o promiscuità sessuale come descritto all’inizio dell’epidemia, si tratta di bambini e ragazzi principalmente stranieri che hanno acquisito l’infezione da via verticale e che vivono con la propria famiglia d’origine o in famiglie adottive. L’ipotesi di partenza è che questi cambiamenti possano ripercuotersi sulla qualità dello sviluppo. Il secondo obiettivo riguarda lo studio della relazione tra le caratteristiche dello stato infettivo e la valutazione del funzionamento cognitivo e psicologico. L’ipotesi in questo caso è che le caratteristiche collegate all’infezione ed alla terapia possano essere messe in relazione con la qualità dello sviluppo cognitivo e psicologico per verificare la presenza di eventuali fattori di rischio e fattori protettivi, anche qui alla luce dei cambiamenti nella cura che permette il controllo della replicazione virale e di conseguenza la percezione di una condizione clinica potenzialmente asintomatica. La transizione da un condizione clinica di rischio potenziale per la sopravvivenza ad una condizione di malattia cronica è l’area in cui si colloca l’ultimo contributo presentato. Nel terzo capitolo viene infatti descritto il confronto del profilo psicosociale e comportamentale dei soggetti HIV positivi con quello di un gruppo di soggetti sopravvissuti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSTC). In entrambi i casi, si tratta di condizioni cliniche in cui è stata posta una diagnosi cui si associa un possibile esito infausto e di patologie a forte impatto sociale.

Nonostante la gravità del quadro di base sia i soggetti HIV positivi sia i soggetti sopravvissuti al trapianto esperiscono una situazione clinica che si può definire cronica controllata da terapia farmacologica e monitorata da controlli regolari. Obiettivo dello studio è quello di confrontare le caratteristiche psicologiche e comportamentali di entrambi i gruppi per verificare l'impatto della diagnosi, evidenziare la presenza di elementi comuni collegabili alla condizione di adolescenti che hanno ricevuto una diagnosi di patologia a possibile esito infausto o evidenziare possibili differenze.

2. Neurocognition and quality of life after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruption

Authors: Jintanat Ananworanich^{1,2}, Diane Melvin³, Jose Tomas Ramos Amador⁴, Tristan Childs^{5,6}, Gabriela Medin⁴, Valentina Boscolo⁷, Alexandra Compagnucci⁸, Suparat Kanjanavanit⁹, Samuel Montero⁵, and Diana M Gibb⁵ on behalf of the PENTA 11 Study Group

AIDS 2016, Volume 30:1075 – 1081

Affiliations

¹ The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, The Thai Red Cross AIDS Research Center, Bangkok, Thailand

² Present address: U.S. Military HIV Research Program, Walter Reed Army Institute of Research; Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine, Maryland, USA

3. Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

4. Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain

5. MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, London, UK

6. Present address: Public Health England, London, UK

7 Clinica Pediatrica, University of Padova, Padova, Italy

8. Inserm-ANRS SC10-US19, Villejuif, France

9. Nakornping Hospital, Chiang Mai, Thailand

2.1 Introduction

Severe forms of HIV-associated brain insult or HIV encephalopathy have fortunately become less common since the widespread use of antiretroviral therapy (ART). However, milder but static forms of neurocognitive impairment (NCI) afflict up to half of children living with HIV [1]; [2]; [3], and may compromise their successful transition into adulthood. Advanced HIV disease and unsuppressed HIV viremia are predictors of poor neurocognition as well as Quality of Life (QoL) [4]; [5]; [6]. Therefore, ART interruption may negatively impact these factors.

Here we capitalize on the unique opportunity to assess neurocognition and QoL in children who were randomized to continuous ART (CT) vs. CD4-guided planned treatment interruption (PTI) in the PENTA 11 trial [7]. At the end of the trial, PTI children were advised to re-initiate ART and after 2 years of ART resumption, similar clinical, immunological and virological outcomes were observed between arms [8]. However, neurocognition and QoL have not yet been compared. As the SMART study in adults showed excessive risks for adverse outcomes with PTI even after ART was re-initiated [9], we conducted this substudy to compare neurocognition and QoL at 1 and 2 years following the end of the PENTA 11 study. Although PTI is not a recommended treatment strategy, this study is relevant to the treatment of HIV-infected children because unplanned ART interruption is not infrequent, particularly in adolescents [10], and analytical treatment interruption (ATI) may be a critical component of future HIV cure research [11]. Understanding the effects of ART interruption on neurocognition and QoL could inform monitoring and intervention of these children.

2.2 Methods

This is a substudy of the PENTA 11 trial (ISRCTN36694210) in which virally suppressed, HIV-infected children were randomized to either 72 weeks of CT vs. PTI as previously described [7]. At trial end in May 2008, ART was re-initiated in PTI children and routine HIV care data were collected in both arms for 5 years as part of the long-term cohort study [8]. In addition, children were offered enrollment in this substudy with annual neurocognitive and QoL assessments; here we include data from years 1 and 2. The neurocognitive measures were 3 subscales (coding, symbol search and digit span) from either the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV for those aged 6-<17 years old) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS IV for those aged ≥ 17 years old). Scaled scores rather than raw scores are reported as these are corrected for age and are comparable for the WISC and WAIS scales. The coding and symbol search subscales assess speed of information processing and sustained attention while digit span assesses short-term memory. These tests were selected because they evaluate cognitive domains that have been reported as most vulnerable to the effects of HIV and they depend less on verbal or language comprehension, therefore, maximizing data fidelity across ethnic and language contexts. Additionally, participating sites had experience administering these tests.

Children and carers were also separately asked to complete PedsQL questionnaires [12]. These scales contain 23 items about physical, emotional, social and school functions. There are age appropriate versions from 5 to >18 years old. All items were rated on a 5-point rating scale and scores were then standardized on 100-point scale in which higher scores reflected better QoL. Carers gave their consent and consent/assent was obtained from children according to local practices. The study was approved by Ethics Committees for all participating sites.

2.3 Data Analysis

The neurocognitive raw scores were transformed into normative scaled scores; means on each scale were computed and the number of children with a scaled score below 7 was obtained. This cut-off represents scores significantly below the test mean compared with others of the same age. On the PedsQL, overall mean scores for physical and psychosocial functions were computed, as were scores of 70 or less on any scale. This cutoff has been used to indicate clinical concern [13].

Differences between mean CT and PTI arm scores were tested for each neurocognitive test and QoL assessment score, using an independent samples t-test and Mann-Whitney U-test, respectively. This outcome was analysed using exact logistic regression to test for differences between the two arms, with the analysis adjusted for gender, CDC class C status, nadir CD4% and continent. An identical sensitivity analysis was also performed by excluding children with HIV encephalopathy.

2.4 Results

Of 101 children (51 CT and 50 PTI) from the PENTA 11 trial who were eligible for inclusion, 88 children from 7 countries participated in this substudy (41 CT and 47 PTI). **Table 1** shows the characteristics of the children at time of their first assessment one year after the main trial ended. Both the CT and PTI groups were similar in age, sex, ethnicity and HIV-related factors except that there tended to be more CDC grade C illnesses in the CT arm ($p=0.05$) and CD4% was slightly lower in PTI arm although very similar at 2 years [8]. Two CT children had HIV encephalopathy but none in the PTI arm. The cumulative time on ART was longer in the CT arm. The PTI children had about 1 year of ART interruption and had been back on ART for about 2 years at the time of their first neurocognitive and QoL assessment.

Table 1. Characteristics of children at time of their first neurocognitive and quality of life assessment

	Total (n=88)*	Children in CT arm (n=41) [73% of all children in CT arm]	Children in PTI arm (n=47) [84% of all children in PTI arm]	P value
Median (IQR) age	12.6 (9.6-15.2)	12.9 (10.1-15.3)	12.6 (9.5-14.4)	0.77
Females, n (%)	50 (57%)	25 (61%)	25 (53%)	0.46
Ethnicity, n (%)				
White	33 (38%)	14 (34%)	19 (40%)	0.72
Black	22 (25%)	9 (22%)	13 (28%)	
Asian/Thai	22 (25%)	12 (29%)	10 (21%)	
Other	11 (13%)	6 (15%)	5 (12%)	
CDC Clinical stage C	25 (28%)	16 (39%)	9 (19%)	0.04
Weight for age Z score	-0.3 (-1.2 - 0.8)	-0.3 (-1.5 - 1.1)	-0.3 (-1.2 - 0.4)	0.75
Height for age Z score	-0.5 (-1.6 - 0.5)	-0.4 (-1.7 - 0.5)	-0.5 (-1.4 - 0.5)	0.74
Median (IQR) nadir CD4%	17 (12-24)	18 (12-28)	16 (11-22)	0.08
Median (IQR) CD4%	36 (32-40)	38 (34-40)	34 (29-40)	0.03
Median (IQR) CD4 count, cells/mm ³	830 (693-1058)	866 (750-1065)	814 (630-981)	0.27
Median (IQR) HIV RNA, log ₁₀ copies/ml	1.7 (1.6-1.7)	1.7 (1.6-1.7)	1.7 (1.7-2.0)	0.08
Current ART regimen, n (%)				
Efavirenz	26 (30%)	11 (27%)	15 (32%)	0.60
Nevirapine	24 (27%)	13 (32%)	11 (23%)	
Boosted PI	6 (7%)	3 (7%)	3 (6%)	
Unboosted PI	21 (24%)	10 (24%)	11 (23%)	
PI & NNRTI	5 (6%)	3 (7%)	2 (4%)	
Off ART	4 (5%)	0 (0%)	4 (9%)	
Other	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	
Median (IQR) cumulative ART exposure, years	8.3 (6.0-11.0)	9.6 (7.1-12.4)	7.7 (5.2-10.5)	
Median (IQR) cumulative time of ART interruption, months	-	Not applicable	12.0 (7.0-18.2)	
Median (IQR) time since ART interruption, months	-	Not applicable	25.2 (18.9-31.2)	

Table 2 and **Table 3** shows the neurocognitive and PedsQL outcomes. The mean scaled scores and the proportion with low scaled scores for all 3 neurocognitive tasks were not significantly different between arms for both years 1 and 2. In year 1, 38% had scaled score below 7 on at least one test, with low scores observed in 18% for symbol search, 20% for coding and 20% for digit span. In year 2, the scaled scores and proportion of children with low scores were similar between arms. There were no significant changes between year 1 and 2 for all neurocognitive subscales except for a trend towards fewer children having low scores in year 2 for symbol search and digit span.

Table 2: Neurocognitive outcomes

	Neurocognitive outcomes			
	Total (n=88)	Children in CT arm (n=41)	Children in PTI arm (n=47)	P value
Neurocognitive tasks		Mean scaled score (standard deviation)	Mean scaled score (standard deviation)	
Symbol search				
Yr 1	9.2 (3.0)	8.9 (2.9)	9.6 (3.0)	0.28
Yr 2	9.6 (2.8)	9.8 (3.1)	9.4 (2.5)	0.48
Coding				
Yr 1	8.8 (3.1)	8.4 (3.1)	9.2 (3.2)	0.22
Yr 2	8.7 (2.8)	8.7 (3.0)	8.8 (2.7)	0.86
Digit span				
Yr 1	9.5 (3.2)	9.1 (3.2)	9.9 (3.3)	0.29
Yr 2	9.5 (3.0)	9.2 (2.8)	9.8 (3.2)	0.40
Neurocognitive tasks		N with mean scaled score < 7 (%)	N with mean scaled score < 7 (%)	
Symbol search				
Yr 1				
Yr 2	15 (18)	10 (25)	5 (12)	0.14
Coding				
Yr 1	10 (13)	5 (14)	5 (13)	>0.99
Yr 2	17 (20)	9 (23)	8 (18)	0.59
Yr 2	17 (22)	7 (18)	10 (26)	0.60
Digit span				
Yr 1				
Yr 2	17 (20)	10 (24)	7 (16)	0.28
Yr 2	11 (14)	7 (18)	4 (10)	0.25

Table 3: Peds-QL outcomes

		Quality of Life outcomes		
		Children in CT arm (n=41) [73% of all children in CT arm]	Children in PTI arm (n=47) [84% of all children in PTI arm]	P value
PEDsQL - Child report scales		Mean score (standard deviation)	Mean score (standard deviation)	
Physical functioning				
Yr 1	82.8 (14.7)	86.1 (10.6)	80.0 (17.1)	0.15
Yr 2	86.0 (13.9)	89.6 (11.3)	82.5 (15.4)	0.04
Psychosocial functioning				
Yr 1	74.9 (15.7)	75.3 (16.3)	74.5 (15.4)	0.77
Yr 2	78.2 (12.4)	79.5 (10.8)	77.0 (13.8)	0.44
PEDsQL - Carer report scales				
Physical functioning				
Yr 1	77.9 (20.1)	79.3 (20.4)	76.6 (20.1)	0.40
Yr 2	80.6 (21.1)	81.2 (21.8)	80.1 (20.7)	0.51
Psychosocial functioning				
Yr 1	72.0 (17.0)	70.6 (17.7)	73.3 (16.3)	0.46
Yr 2	73.4 (15.4)	73.8 (14.0)	73.0 (16.7)	0.95
PEDsQL - Child report scales		N with mean score < 70 (%)	N with mean score < 70 (%)	
Physical functioning				
Yr 1	11 (14)	2 (5)	9 (21)	0.17
Yr 2	11 (14)	3 (8)	8 (21)	0.48
Psychosocial functioning				
Yr 1	22 (28)	10 (27)	12 (28)	>0.99
Yr 2	17 (22)	7 (19)	10 (26)	0.66
PEDsQL - Carer report scales				
Physical functioning				
Yr 1	24 (29)	11 (28)	13 (31)	>0.99
Yr 2	18 (25)	8 (24)	10 (26)	>0.99
Psychosocial functioning				
Yr 1	30 (37)	17 (43)	13 (31)	0.29
Yr 2	25 (35)	12 (35)	13 (34)	>0.99

The mean scores on the physical or psychological scales of the PedsQL were similar for those in the CT and PT arms for the carer reports for years 1 and 2; physical but not psychological scores for the child were lower in the PTI arm in year 2 only (Table 2). The proportions of children with low scores, i.e.<70, on either the physical or the psychological scale were not different between arms. Combining the 2 arms found the percentage of all children scoring <70 in year 1 to be 14% for the physical scale and 28% for the psychosocial scale; results were similar in year 2 (Table 2). Carers reported a higher level of concern in most areas than the children. The neurocognitive and QoL outcomes did not change when children with HIV encephalopathy were excluded.

2.5 Discussion

Although continuous ART is the standard of care, adherence to ART is not easy and clinicians are faced with managing unplanned ART interruptions in children and teenagers [10]; [14]. The randomized PENTA 11 study offers a unique opportunity to evaluate if ART interruption guided by CD4 had adverse neurocognitive and QoL consequences. Here we demonstrated that children who had interrupted ART for about a year and subsequently resumed ART for an average of 2 years performed similarly on information processing speed, sustained attention and short-term memory compared to those who had not interrupted therapy. Almost 40% had scores below those of healthy children, illustrating the chronic stable NCI that continues to be prevalent in children living with HIV [1]; [3]. QoL scores were also similar between randomized arms but approximately one third of children had scores in the range that indicate clinical concern. HIV affects the brain directly by infecting resident macrophages and astrocytes, and indirectly, by triggering inflammatory responses - both processes could

be more pronounced in the immature brain [15]; [16]. Consequently, the magnitude and duration of HIV viremia predicts NCI [17] leading to our concern of adverse consequences in the interrupted arm of this study. No studies have investigated the effects of ART interruption on neurocognition and QoL but inferences could be drawn from those that evaluate timing of ART on these factors. The PREDICT study randomized children who were about 6 years old to initiating ART at CD4 15-24% vs. deferring until CD4 <15% and did not find differences in intelligent quotients and psychomotor performance nor QoL scores after 3 years [18]; [19]. However, the CHER study observed poorer neurocognitive outcomes in infants who were randomized to defer ART until CD4 ~ 25% vs. those who initiated before 3 months of age [20]. These data suggest that brain insult from HIV likely occurs early during infancy [21]; [22]; therefore, delayed ART or ART interruption might not have an apparent effect on brain functioning in older children. A consistent finding across studies remains that a significant proportion of children with HIV perform poorer on neurocognitive and QoL tests [4]; [5]; [6]. The impaired information processing, sustained attention and short-term memory observed in our patients could potentially have long-term adverse consequences on school and social functioning [23]. This is further supported by the low scores on these subscales of the QoL in our children (data not shown).

This study is limited by the lack of assessment at baseline or during ART interruption; therefore, any prior differences between arms cannot be accounted for. Because a comprehensive battery of assessments was not performed, subtle differences between arms could have been missed. Importantly, psychosocial and environmental data relevant to neurocognition and QoL were not collected. The duration of follow up was relatively short, and NCI may become apparent later when children are older and required to engage in complex tasks.

The HIV field was re-invigorated with the news of HIV remission in the Mississippi baby [24], which sadly turned out not to be sustained. ATI is the ultimate test for HIV cure, and cure studies involving administration of therapeutic vaccines and ART interruptions are being planned [25]. Our study provides reassuring information that no short-term neurocognitive and QoL effects from treatment interruption were observed. However, as these cure studies progress and include early treated children who may have preserved cognitive function, the effects of ATI on neurocognition should be closely observed.

Finally, millions of children with HIV around the world are entering adolescence. Future research should focus on understanding their development of executive function including decision making, planning, and self-regulation by taking into account the psychosocial and environmental contexts [26]; [27]. It will be important to leverage opportunities to study neurocognitive functioning in the context of treatment trials including pediatric cure trials to optimize performance and successful transition of youth with HIV into the work force.

REFERENCES

1. Chiriboga, C.A., et al., Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 2005. 146(3): p. 402-7.
2. Smith, R., et al., Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics*, 2006. 117(3): p. 851-62.
3. Walker, S.Y., et al., Neurocognitive function in HIV-positive children in a developing country. *Int J Infect Dis*, 2013. 17(10): p. e862-7.
4. Nachman, S., et al., Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012. 166(6): p. 528-35.
5. Smith, R., et al., Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. 31(6): p. 592-8.
6. Storm, D.S., et al., Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005. 115(2): p. e173-82.
7. PENTA, Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*, 2010. 24(2): p. 231-41.
8. Bunupuradah, T., et al., Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions. *AIDS*, 2013. 27(4): p. 579-89.
9. Group, S.S., et al., Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008. 149(5): p. 289-99.
10. Siberry, G.K., et al., CD4+ lymphocyte-based immunologic outcomes of perinatally HIV-infected children during antiretroviral therapy interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 57(3): p. 223-9.
11. International, A.S.S.W.G.o.H.I.V.C., et al., Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol*, 2012. 12(8): p. 607-14.
12. Varni, J.W., M. Seid, and P.S. Kurtin, PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*, 2001. 39(8): p. 800-12.

13. Schwimmer, J.B., T.M. Burwinkle, and J.W. Varni, Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*, 2003. 289(14): p. 1813-9.
14. Naar-King, S., et al., Social ecological predictors of longitudinal HIV treatment adherence in youth with perinatally acquired HIV. *J Pediatr Psychol*, 2013. 38(6): p. 664-74.
15. Churchill, M. and A. Nath, Where does HIV hide? A focus on the central nervous system. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013. 8(3): p. 165-9.
16. Giedd, J.N., et al., Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 1999. 2(10): p. 861-3.
17. Jeremy, R.J., et al., Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *Pediatrics*, 2005. 115(2): p. 380-7.
18. Puthanakit, T., et al., Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(5): p. 501-8.
19. Bunupuradah, T., et al., Impact of antiretroviral therapy on quality of life in HIV-infected Southeast Asian children in the PREDICT study. *AIDS Patient Care STDS*, 2013. 27(11): p. 596-603.
20. Laughton, B., et al., Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*, 2012. 26(13): p. 1685-90.
21. Whitehead, N., J. Potterton, and A. Coovadia, The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care*, 2014. 26(4): p. 497-504.
22. Van Rie, A., et al., Neurodevelopmental trajectory of HIV-infected children accessing care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 52(5): p. 636-42.
23. Puthanakit, T., et al., Poor cognitive functioning of school-aged children in thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*, 2010. 24(3): p. 141-6.
24. Persaud, D., et al., Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*, 2013. 369(19): p. 1828-35.

25. Shiao, S. and L. Kuhn, Antiretroviral treatment in HIV-infected infants and young children: novel issues raised by the Mississippi baby. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014. 12(3): p. 307-18.
26. Laughton, B., et al., Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *J Int AIDS Soc*, 2013. 16: p. 18603.
27. Llorente, A.M., et al., An analysis of select emerging executive skills in perinatally HIV-1-infected children. *Appl Neuropsychol Child*, 2014. 3(1): p. 10-25.

3. Studio osservazionale sulle caratteristiche socio-familiari, cognitive e psicologiche di soggetti preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV-1 da trasmissione verticale

3.1 Introduzione

I pazienti preadolescenti e adolescenti che afferiscono oggi ai centri specialistici per le patologie infettive hanno caratteristiche molto diverse dai pazienti che hanno caratterizzato i primi decenni dell'epidemia. Non si tratta più di bambini provenienti da contesti familiari di tossicodipendenza o promiscuità sessuale, si tratta principalmente di bambini e ragazzi sieropositivi da trasmissione verticale nati da madri provenienti da aree endemiche, in Italia oppure all'estero. Le attuali opzioni terapeutiche permettono il controllo della replicazione virale, con ripercussioni sull'aspettativa e la qualità della vita. Nonostante ciò, disturbi nel funzionamento cognitivo e disturbi psicologici (Mellins et al., 2009; Malee et al., 2009; Sohn et al., 2013) vengono rilevati nei soggetti pediatrici con infezione da HIV. Disturbi cognitivi si rilevano sia per quanto riguarda il livello cognitivo generale (Malee et al., 2009) sia rispetto a funzioni specifiche come memoria di lavoro, funzioni esecutive e velocità di processamento dell'informazione (Puthanakit et al., 2010; Philips et al., 2016). Non è chiara però la relazione tra questi disturbi e lo stato infettivo. Altri fattori di rischio rispetto al funzionamento cognitivo e psicologico riguardano il contesto ambientale ma anche il vissuto collegato alla propria condizione di malattia e allo stigma ad essa collegato (Lam et al., 2007, Sipsma et al., 2012). Lo studio presentato mira a descrivere queste caratteristiche nel campione dei soggetti pre-adolescenti e adolescenti HIV-1 seguiti dall'équipe di Infettivologia e AIDS Pediatrico del Dipartimento di Attività Integrata per la Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.2 Obiettivi dello studio

Lo studio osservazionale proposto, nasce con lo scopo di descrivere le caratteristiche psico-sociali, cognitive e psicologiche di preadolescenti e adolescenti HIV-1 positivi in terapia antiretrovirale.

Nello specifico gli obiettivi dello studio si possono dettagliare come segue:

- descrivere le caratteristiche socio-familiari
- descrivere le caratteristiche cliniche dello stato infettivo
- valutare il livello di funzionamento cognitivo
- valutare le caratteristiche psicologiche e comportamentali attraverso l'autovalutazione del soggetto e la valutazione dei genitori/*caregivers*
- confrontare la prestazione cognitiva, le caratteristiche psicologiche e comportamentali con le variabili socio-familiari
- confrontare la prestazione cognitiva, le caratteristiche psicologiche e comportamentali con le caratteristiche cliniche dello stato infettivo.

Il protocollo è stato presentato al Comitato Etico ed approvato con delibera del 16/04/2012.

3.3 Metodi

3.3.1 Il campione

Il campione è rappresentato dai soggetti pre-adolescenti e adolescenti HIV positivi seguiti dall'équipe di Infettivologia e AIDS Pediatrico del Dipartimento di Attività Integrata per la Salute della Donna e del Bambino Università degli Studi di Padova.

Criteri di inclusione:

- età non superiore ai 17 anni e 11 mesi
- assunzione di terapia antiretrovirale
- assenza di condizioni cliniche acute.

Lo studio è stato proposto a 30 soggetti, 28 hanno accettato di partecipare. In un caso il rifiuto alla partecipazione è stato determinato da preoccupazioni collegate alla tutela della *privacy* nell'altro caso il rifiuto a partecipare è stato spiegato dalla difficoltà di trattenersi per più tempo presso l'ospedale oltre al tempo previsto per i consueti controlli. 28 soggetti hanno sottoscritto il consenso alla partecipazione, hanno fornito le informazioni socio-anagrafiche e familiari nel contesto di una intervista semi-strutturata e sono stati sottoposti alla valutazione cognitiva.

Di fatto nello svolgersi del protocollo si osservato il *drop-out* di 5 soggetti su 28 (17,8%). Quindi 23 soggetti hanno completato la valutazione con la compilazione del questionario sulle caratteristiche psicologiche e comportamentali.

A tutti i genitori/*caregivers* è stato proposta la compilazione dei questionari sulle caratteristiche psicologiche e comportamentali, 17 genitori/*caregivers* hanno completato la valutazione. In questo caso il *drop-out* ha riguardato il 39.28%. Due ordini di difficoltà hanno determinato questo dato: da un lato le difficoltà sul piano linguistico per cui i protocolli anche nella versione inglese non sono stati compilati adeguatamente e quindi non hanno potuto essere considerati validi (3 soggetti). In altri due casi invece i ragazzi si presentavano alle visite non accompagnati nonostante le indicazioni dei clinici e pur avendo consegnato i questionari da compilare non sono stati poi riconsegnati.

3.3.2 Il protocollo

I soggetti sono stati contattati in occasione dei controlli trimestrali con il pediatra infettivologo presso il Day Hospital. In via preliminare, la partecipazione allo studio è stata proposta ai genitori/*caregivers* ed al paziente, dal pediatra infettivologo. A seguito di questo primo assenso, i pazienti e i genitori/*caregives* hanno avuto accesso al primo contatto con il clinico responsabile dello studio.

Nel corso di questo primo contatto sono stati descritti gli obiettivi dello studio ed è stata proposta la partecipazione con sottoscrizione del consenso sia da parte dei genitori/*caregivers* sia da parte del paziente. Nel contesto di questo incontro (Visita 1) si è concordato l'avvio della valutazione a partire dal controllo successivo con il pediatra infettivologo.

Di seguito il dettaglio delle visite previste:

Visita 1: presentazione dello studio, sottoscrizione del consenso alla partecipazione sia da parte del paziente che dei genitori/*caregivers* raccolta delle informazioni socio-anagrafiche, familiari e scolastiche.

Visita 2: somministrazione della scala per la valutazione cognitiva.

Visita 3: somministrazione dei questionari per la valutazione delle caratteristiche psicologiche e comportamentali.

Le tre visite si sono svolte nel periodo di tempo intercorrente tra un controllo infettivologico e quello successivo per poter associare al periodo della valutazione i dati clinici relativi allo stato infettivo.

Nelle prestazioni ai tests che hanno evidenziato un funzionamento cognitivo inferiore od ai limiti alla norma così come punteggi indicatori di rischio psicopatologico sono stati condivisi nel contesto di un colloquio di restituzione con i genitori/*caregivers*.

Per la raccolta di dati anagrafici, familiari e clinici è stata redatta una scheda di rilevazione *ad hoc*. I dati clinici sono stati reperiti attraverso le cartelle cliniche.

Per la valutazione del funzionamento cognitivo è stata utilizzata la scala standardizzata Leiter International Performance Scale – Revised (Leiter-R). Per la valutazione delle caratteristiche psicologiche e comportamentali sono stati utilizzati i questionari di Achenbach nella versione nella versione per i ragazzi (YSR) e nella versione per i genitori/*caregivers* (CBCL).

I protocolli di *scoring* degli strumenti utilizzati sono inseriti nell'APPENDICE 1.

Tab. 1: Materiale testale somministrato

Materiale testale	Pazienti	Genitori/<i>caregivers</i>
Dati anagrafici		X
Leiter – R	X	
CBCL		X
YSR	X	

3.3.3 Strumenti non standardizzati

È stata utilizzata un'intervista semi-strutturata per la raccolta di informazioni socio-anagrafiche, familiari e scolastiche inserite in una scheda di rilevazione dati creata *ad hoc*. In particolare sono state considerate le seguenti variabili: variabili anagrafiche e sociali: età, sesso e scolarizzazione del paziente; composizione del nucleo familiare, se nucleo naturale o famiglia adottiva/affidataria; eventuale contesto migratorio; variabili mediche: classificazione dello stadio di malattia, carica virale (soppressa < 50 copie/non soppressa), conta dei CD4, anni di terapia ART.

3.3.4 Strumenti standardizzati

Leiter International Performance Scale – Revised (Leiter –R)

La Leiter - R (Roid e Miller, 1997; trad. it 2002) è un test da somministrare individualmente per la valutazione delle funzioni cognitive in bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 anni e i 20 anni e 11 mesi. La batteria include misure di intelligenza non verbale. Le categorie per le quali la Leiter - R è stata specificamente sviluppata comprende soggetti che presentano significative difficoltà di comunicazione, ritardo cognitivo, danni all'udito, danni motori., lesioni cerebrali, disturbi da deficit di attenzione, particolari difficoltà di apprendimento o che parlano l'italiano come seconda lingua. La scelta di questo test per il campione di soggetti considerato è stata fatta proprio in relazione all'ampia proporzione di soggetti di origine straniera la cui lingua parlata in famiglia non è primariamente quella italiana. Si è scelto, quindi, di utilizzare un test che non penalizzasse la prestazione cognitiva per il limite della componente verbale. Ai soggetti del campione è stata somministrata la "Scala Breve di QI" della batteria "Visualizzazione e Ragionamento" per la valutazione delle abilità cognitive correlate alla visualizzazione, al ragionamento e all'abilità spaziale. Questa scala permette una valutazione del livello intellettuale globale. I punteggi grezzi di tutti i subtests e delle scale di valutazione vengono convertiti in punteggi ponderati normalizzati (M=10 DS= 3). I punteggi di QI sono calcolati dalle somme dei punteggi ponderati dei subtest e convertiti in punteggi normalizzati in QI di deviazione (M=100 DS=15).

Questionario Achenbach : CBCL (range 6-18 anni)

Sono stati analizzati per questo studio i risultati del questionario di Achenbach (Sistema ASEBA di Achenbach, 2001) nella versione compilata dai genitori/*caregivers* per i figli nel range d'età 6-18 anni (Child Behavior Check List: CBCL).

Il sistema di valutazione multiassiale su base empirica – Achenbach System of Empirically Based Assessment, ASEBA – è stato elaborato da Thomas Achenbach e collaboratori nell'ambito della creazione di un paradigma pensato per ottenere informazioni sull'adattamento, sulle competenze, sui problemi comportamentali ed emotivi del bambino e dell'adolescente, individuabili in situazioni diverse e derivate da fonti multiple (Achenbach and McConaughy,1997). L'approccio di tipo multiassiale ha permesso di costruire degli strumenti valutativi sotto forma di questionari autodescrittivi

compilati dall'adolescente - *self report* - e questionari di valutazione - *report form*- per raccogliere informazioni sull'adolescente fornite da persone familiari e a lui vicine (genitori, insegnanti, educatori, ecc). Proprio la possibilità di rilevare problemi e competenze a partire da diversi informatori è la caratteristica fondamentale di questo sistema, il quale fornisce un quadro comprensivo e soprattutto misurabile dei soggetti esaminati. La procedura di *assessment* consiste nell'inquadrare tali problemi in insiemi sindromici e di costruire un profilo psicologico e/o psicopatologico del soggetto valutato. Il profilo diagnostico si ottiene confrontando i punteggi ottenuti in risposta agli item del questionario somministrato con i punteggi normativi derivati da campioni di riferimento della stessa età.

Questo questionario è uno strumento abbastanza agevole ed adatto ad individui di tutti i livelli socio-culturali. La versione italiana è stata tradotta e validata da Frigerio et al nel 2006 e Ianova et al nel 2007. Il questionario comprende due aree di indagine: una per le competenze (attività, relazioni sociali, abilità scolastiche), l'altra per le problematiche emozionali e comportamentali, che possono essere classificate come "normali", "borderline" o "cliniche" sulla base di specifiche scale sindromiche o orientate secondo il DSM-IV. Il questionario consente di definire e misurare un fattore "generale" relativo ai disturbi "internalizzanti" ed "esternalizzanti", le due principali classi in cui vengono usualmente suddivisi i problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva. I disturbi dell'area internalizzante comprendono manifestazioni quali l'ansia, l'inibizione e la depressione, ovvero problematiche che colpiscono primariamente il mondo psicologico interiore del bambino. Al contrario, i disturbi dell'area esternalizzante sono costituiti da un insieme di problemi comportamentali caratterizzati da oppositività, iperattività ed aggressività, che si manifestano prevalentemente con azioni rivolte verso l'ambiente esterno.

Il questionario di Achenbach, una delle più comuni *rating-scales* per l'età evolutiva, molto usato in studi epidemiologici come strumento di screening, viene considerato uno strumento valido e sensibile, che rileva problematiche internalizzanti ed esternalizzanti, evidenziando una stretta correlazione fra punteggi elevati al questionario e diagnosi cliniche per patologie psichiatriche (Holmbeck, 2008). Il questionario è strutturato in due parti: la prima raccoglie informazioni su varie aree del funzionamento personale e sociale, tramite domande sulla partecipazione a sport, gruppi, associazioni, sulle amicizie, sull'impegno in piccoli lavori domestici, sulle relazioni con altre figure

familiari e sul rendimento scolastico. Sono inoltre contenute domande aperte su eventuali malattie, disabilità o handicap del soggetto valutato, su eventuali preoccupazioni per qualche aspetto nella crescita del figlio e sugli aspetti che il genitore considera come migliori nel soggetto. La seconda parte contiene invece 113 item che si presentano sotto forma di affermazioni relative a comportamenti in vari ambiti e a problemi emozionali.

A ciascun quesito può essere assegnata una risposta fra 3 scelte, attribuendo un punteggio (scala di Likert a 3 punti) da 0 a 3: 0= non vero, 1=in parte o qualche volta vero, 2=molto vero o spesso vero: il genitore risponde a ciascun item attribuendo un punteggio di frequenza relativo al comportamento evidenziato. Un sistema informatizzato di calcolo elabora i dati che vengono inseriti al computer sommando i punteggi dei singoli items relativamente alle sottoscale di appartenenza ed ottenendo il punteggio finale espresso come Tscore (borderline fra 65 e 70, clinico >70) o come valore percentile (borderline fra 93 e 98%ile, >98%ile clinico). Dai punteggi, confrontati con i valori normativi, si ricavano due punteggi totali, uno per le competenze (attività, socialità, rendimento scolastico) e uno per i problemi emotivo - comportamentali e dunque due profili separati: profilo di competenze e profilo psicologico e/o psicopatologico.

Per il questionario CBCL gli indici di attendibilità sono eccellenti (range= .85-.88) (De Groot et al., 1994).

Questionario Achenbach: YSR (range 11-18 anni)

Lo Youth Self Report (YSR/11-18 - Achenbach&Rescorla, 2001) è pensato invece come una versione adattata della CBCL, al fine di disporre di uno strumento autoscrivente per ottenere informazioni dirette dai soggetti nella fascia d'età di 11-18 anni, su competenze e problemi comportamentali ed emotivi. Rispondendo a 113 item, che si presentano sotto forma di affermazioni relative a comportamenti in vari ambiti e a problemi emozionali, gli adolescenti forniscono un resoconto su di sé, sul loro funzionamento adattivo e sulle loro caratteristiche emotivo - comportamentali. Le alternative di risposta sono 0= non vero, 1= in parte o qualche volta vero, 2= molto vero o spesso vero; anche nello YSR si ottengono gli stessi punteggi e profili della CBCL. CBCL e YSR identificano otto scale sindromiche: Ritiro, Lamentele Somatiche, Ansia/Depressione, Problemi Sociali, Problemi del Pensiero, Problemi di Attenzione,

Comportamento Antisociale, Comportamento Aggressivo. Le sindromi sono ulteriormente combinate in Problemi Totali, Disturbi Internalizzanti ed Esternalizzanti. Nella revisione del 2001, nell'intento di migliorare la valutazione diagnostica, la tassonomia e la comprensione della psicopatologia in età evolutiva, Achenbach e collaboratori hanno incluso l'uso di scale orientate alle categorie e ai criteri diagnostici del DSM-IV, allo scopo di integrare la misurazione che può essere rilevata dalle Scale Sindromiche. Le Scale DSM-IV Oriented sono state costruite a partire da raggruppamenti di item che sono stati giudicati informativi su alcune categorie diagnostiche del DSM-IV; le scale sono: Problemi Affettivi, Problemi d'Ansia, Problemi Somatici, Problemi di Attenzione, Problemi Oppositivo-Provocatorii, Problemi della Condotta. Sono state introdotte inoltre tre nuove scale che si riferiscono ad elementi associati a problemi ossessivo-compulsivi, problemi di stress post-traumatico e qualità positive. La scala YSR è una checklist caratterizzata da buona affidabilità e validità in diversi contesti culturali e linguistici (Ebesutani et al., 2011).

I punteggi standardizzati e cut off permettono di confrontare popolazioni cliniche e non cliniche con valori buoni di attendibilità e validità. Per il questionario YSR gli indici di attendibilità variano da buoni ad eccellenti (range= .66-.87) (Leung et al., 2006).

I punteggi vengono calcolati attraverso un programma dedicato (ASEBA Windows software).

3.4 Variabili mediche

Le variabili mediche considerate sono state reperite dalle cartelle cliniche.

Stadio di malattia

Lo stadio di malattia è definito in base ai criteri del Sistema di Classificazione dell'Infezione da HIV del Centre for Diseases Control di Atlanta (CDC, 1992; CDC, 1999; WHO, 2007).

La suddivisione in stadi si basa sulla più bassa conta delle cellule CD4 registrata nella storia clinica del paziente e sulle condizioni HIV-correlate precedentemente diagnosticate (Tabella 2):

- **Categoria A:** asintomatica
- **Categoria B:** sono definite come condizioni sintomatiche quelle che sono attribuibili all'infezione da HIV oppure ad un deficit nell'immunità cellulo-mediata. Il decorso clinico di queste condizioni o il trattamento sono complicati dall'infezione da HIV.
- **Categoria C:** condizioni indici di AIDS

Tab. 2: Sistema di Classificazione CDC dell'HIV per adolescenti e adulti

CD4 Cell Count Categories	Clinical Categories		
	A Asymptomatic, Acute HIV, or PGL	B Symptomatic Conditions, not A or C	C AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/ μ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ μ L	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/ μ L	A3	B3	C3

La definizione dello stadio di malattia rimane invariato e rappresenta il livello di maggiore compromissione clinica raggiunto dall'infezione da HIV. Lo stadio C è indicatore della presenza nella storia clinica di malattia conclamata, Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS).

Conta dei Linfociti CD4, carica virale e terapia ART

Sono state considerate come altre variabili mediche la conta delle cellule CD4 e la carica virale considerata soppressa con un valore < 50 copie/ mm^3 . Sono stati inoltre considerati gli anni terapia antiretrovirale.

I valori dei CD4 e della carica virale possono variare e vengono regolarmente monitorati attraverso gli esami ematici, da protocollo ogni tre mesi. Per ogni soggetto

dello studio, il valore dei CD4 e della carica virale si riferiscono al periodo in cui sono stati somministrati i test di valutazione cognitiva e di valutazione delle caratteristiche psicologiche e comportamentali.

3.5 Analisi statistiche

Per descrivere la distribuzione delle variabili continue, sono state utilizzati il calcolo della media e della deviazione standard mentre per le variabili categoriali è stato utilizzato il calcolo della frequenza e delle percentuali. Per valutare l'associazione tra i punteggi nel questionario YSR dei soggetti e i punteggi alla CBCL dei genitori/*caregivers* così come il punteggio del QI con le variabili socio-familiari e le variabili collegate allo stato infettivo. È stato utilizzato il calcolo dell'ANOVA a due vie per il confronto con le variabili continue e il Test T - Student per il confronto con le variabili binomiali. Tutte le statistiche sono state effettuate con STATA (Stata, Version 12.0) e un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

3.6 Risultati

Come descritto, per 28 soggetti sono stati registrati i dati relativi alle caratteristiche socio-anagrafiche, familiari e scolastiche ed è stata completata la valutazione cognitiva. 23 soggetti hanno completato anche i tests di valutazione delle caratteristiche psicologiche e comportamentali. 17 genitori/*caregivers* hanno completato i questionari per la valutazione delle caratteristiche psicologiche e comportamentali.

3.6.1 Variabili socio-anagrafiche e familiari

Per quanto riguarda le caratteristiche socio-anagrafiche, familiari e scolastiche il campione è costituito da:

- soggetti di età media 14 anni e 4 mesi (DS 2,7 anni).
- maschi e femmine sono egualmente distribuiti, il 50% (14) sono femmine e il 50% (14) sono maschi.
- tutti frequentano la scuola (secondaria inferiore e secondaria superiore), nel 28,5% dei casi è stato ripetuto almeno un anno scolastico.

- nel 60,7% l'origine straniera. La maggior parte dei soggetti proviene da famiglie di origine Africana (Etiopia, Marocco Nigeria, Zambia), un soggetto è di origine russa, il 39,3% di origine italiana

Rispetto alle caratteristiche della famiglia, il campione è composto:

- nel 64,3% dei casi da ragazzi che vivono in una famiglia naturale e nel 35,7% dei casi in famiglie affidatarie o adottive.

3.6.2 Variabili mediche

Per quanto riguarda le caratteristiche dello stato infettivo i soggetti si distribuiscono come segue:

- tutti i soggetti sono in terapia antiretrovirale in media da 11 anni e 4 mesi (DS 5.18)
- il 22,22% dei soggetti rientra nella categoria C, il 25,92% alla categoria B, 51,85 % appartiene alla categoria A della Classificazione CDC
- la carica virale risulta soppressa nel 85,71%
- in media la conta delle cellule CD4 /mm³ è di 696,35 (DS 293,45).

I dati relativi alle caratteristiche socio-familiari e alle caratteristiche dello stato infettivo sono dettagliate nella Tabella 3.

Tab. 3: Statistiche descrittive del campione

Età (media, DS)	14.39 (2.77)
Sesso (n, %)	Femmine 14 (50%) Maschi 14 (50%)
Origine italiana (n, %)	11 (39.29%)
Rietizione/abbandono (n, %)	8 (28.57%)
Famiglia naturale (n, %)	18 (64.29%)
Fumo (n, %)	14 (50.00%)
Categoria CDC (number, %)	
A/N1 (1)	7 (25.93%)
A/N2 (2)	4 (14.81%)
A/N3 (3)	3 (11.11%)
B1 (4)	3 (11.11%)
B2 (5)	0 (0.00%)
B3 (6)	4 (14.81%)
C1 (7)	0 (0.00%)
C2 (8)	1 (3.70%)
C3 (9)	5 (18.52%)
Anni di terapia ART (media, DS)	11.43 (5.18)
Conta Cellule CD4+ (media, DS)	696.35 (293.45)
Carica virale < 50 copie/mm³ (n, %)	24 (85.71%)

3.6.3 Livello di funzionamento cognitivo

Il punteggio medio alla valutazione cognitiva è 87.04 (DS 12.02), punteggio nella norma inferiore. In due casi (7,14%) si rileva un punteggio <70 indice di una disabilità cognitiva lieve.

Una parte significativa di soggetti (42,86%) presenta un punteggio alla valutazione cognitiva che si colloca tra 70 e 90 cioè nella norma inferiore, quasi il doppio rispetto

allo stesso dato relativo alla popolazione generale (9-24%). La metà dei soggetti valutati (50%) presenta un livello di funzionamento cognitivo nella norma con un punteggio compreso tra 90 e 110. Il punteggio medio risulta inferiore anche a quello rilevato nei soggetti che non sono di madrelingua, quindi stranieri (media 95.4). Il punteggio si avvicina a quello registrato nei soggetti con grave compromissione della competenze linguistica e al punteggio (media 88.8) dei soggetti che rientrano nella categoria diagnostica del Disturbo dell'Adattamento Non Specificato (codifica 309.9 DSM-IV). Il dettaglio dei punteggi alla valutazione cognitiva è descritto nella tabella 4.

Tab. 4 Livello di funzionamento cognitivo nel campione dei soggetti preadolescenti e adolescenti HIV positivi

Punteggi al QI	(n, %)	Percentile
< 70	2 (7.14%)	1-2
70 - <90	12 (42.86%)	9-24
90 -110	14 (50.00%)	25-74

3.6.4 Caratteristiche psicologiche e comportamentali

I risultati relativi ai punteggi nelle diverse scale di valutazione psicologica e comportamentale al questionario di Achenbach compilato dai pazienti (YSR) e dai genitori (CBCL) sono presentate nelle Tabelle 5 e 6.

Tab. 5: Frequenze e percentuali nelle scale del questionario YSR

YSR	Media (DS)	Normale		Subclinico		Patologico	
		n	%	n	%	n	%
Anx/Dep	52.48 (4.00)	23	100	0	0.00%	0	0.00%
With/Dep	54.09 (4.70)	23	100	0	0.00%	0	0.00%
Somatic	55.83 (6.39)	19	82.61%	4	17.39%	0	0.00%
SocProb	53.30 (5.61)	21	91.30%	1	4.35%	1	4.35%
Thought	53.70 (6.06)	20	86.96%	3	13.04%	0	0.00%
Attention	53.48 (4.29)	23	100.00%	0	0.00%	0	0.00%
RuleBreak	53.26 (3.71)	23	100.00%	0	0.00%	0	0.00%
Aggressive	52.57 (3.68)	23	100.00%	0	0.00%	0	0.00%
Internal	51.74 (8.96)	17	73.91%	5	21.74%	1	4.35%
External	48.09 (8.19)	22	95.65%	1	4.35%	0	0.00%
TotProb	48.96 (9.07)	19	82.61%	3	13.04%	1	4.35%
Activities	36.74 (7.89)	13	56.52%	6	26.09%	4	17.39%
SocComp	43.43 (9.41)	19	82.61%	2	8.70%	2	8.70%
TotalComp	37.00 (9.23)	8	34.78%	6	26.09%	9	39.13%
AffDisord	52.30 (4.07)	22	95.65%	1	4.35%	0	0.00%
SomaticPr	56.85 (6.23)	20	86.96%	3	13.04%	0	0.00%
Adhd	53.26 (3.94)	23	100%	0	0.00%	0	0.00%
Opposite	53.39 (4.92)	21	91.30%	2	8.70%	0	0.00%
Conduct	52.35 (4.02)	23	100%	0	0.00%	0	0.00%
ObsComp	53.48 (5.25)	22	95.65%	1	4.35%	0	0.00%
Post Traum	53.87 (5.72)	21	91.30%	2	8.70%	0	0.00%
PosQual	46.48 (6.53)	22	95.65%	1	4.35%	0	0.00%

La media dei punteggi allo YSR compilato dai pazienti non raggiunge il cut-off per la diagnosi (borderline $t \geq 60$ clinico ≥ 64) e si colloca nella norma in tutte le scale sintomatiche e sindromiche.

Tuttavia, si rilevano punteggi clinici o ai limiti della norma in alcune aree sintomatiche, elencate di seguito:

- Sintomi Internalizzanti (21.74% subclinico - 4.35% clinico)
- Problemi Totali (13.04% subclinico - 4.35% clinico)

- Disturbi Somatici (17.39% subclinico)
- Disturbi del Pensiero (13.04% subclinico)
- Disturbo Post Traumatico da Stress (8,7% subclinico).

Il punteggio medio (M 36,74 DS 7.89) alla scala delle Attività si avvicina al *range* subclinico (borderline T 31-35 clinico T < 31).

Punteggi clinici ed ai limiti della norma si rilevano nelle scale:

- Attività (26.09% subclinico - 17.39% clinico)
- Competenze Sociali (8.7% subclinico - 8.7% clinico)
- Competenze Totali (26.09% subclinico - 39.13% clinico).

Tab. 6: Frequenze e percentuali nelle scale del questionario CBCL

CBCL	Media, (DS)	Normale		Subclinico		Clinico	
		n	%	n	%	n	%
Anx/Dep	59.65 (6.83)	11	64.71%	5	29.41%	1	5.88%
With/Dep	59.65 (5.60)	12	70.59%	5	29.41%	0	0.00%
Somatic	58.06 (7.41)	14	82.35%	1	5.88%	2	11.76%
SocProb	57.35 (6.50)	14	82.35%	3	17.65%	0	0.00%
Thought	55.59 (5.71)	15	88.24%	2	11.76%	0	0.00%
Attention	58.47 (7.22)	15	88.24%	1	5.88%	1	5.88%
RuleBreak	56.00 (5.80)	15	88.24%	2	11.76%	0	0.00%
Aggressive	55.41 (5.64)	16	94.12%	1	5.88%	0	0.00%
Internal	60.65 (6.10)	8	47.06%	3	17.65%	6	35.29%
External	54.35 (7.15)	14	82.35%	2	11.76%	1	5.88%
TotProb	57.53 (6.54)	10	58.82%	5	29.41%	2	11.76%
Activities	36.14 (10.18)	8	57.14%	1	7.14%	5	35.71%
SocComp	47.73 (7.29)	15	100.00%	0	0.00%	0	0.00%
School	41.77 (8.05)	9	69.23%	4	30.77%	0	0.00%
TotalComp	37.75 (8.60)	6	50.00%	3	25.00%	3	25.00%
AffDisord	58.24 (4.93)	14	82.35%	3	17.65%	0	0.00%
AnxDisord	60.70 (7.60)	11	64.71%	2	11.76%	4	23.53%
SomaticPr	56.18 (6.40)	15	88.24%	1	5.88%	1	5.88%
Adhd	56.65 (5.24)	15	88.24%	2	11.76%	0	0.00%
Opposite	54.65 (5.11)	16	94.12%	1	5.88%	0	0.00%
Conduct	55.18 (5.29)	16	94.12%	1	5.88%	0	0.00%
SluggCogn	58.71 (6.84)	12	70.59%	4	23.53%	1	5.88%
ObsComp	56.71 (5.39)	15	88.24%	2	11.76%	0	0.00%
Post Traum	60.06 (6.74)	13	76.47%	3	17.65%	1	5.88%

Anche nella versione CBCL del questionario, compilata dai genitori i punteggi medi alle scale sintomatiche e sindromiche si collocano nella norma.

Punteggi clinici e ai limiti della norma vengono registrati nelle scale di seguito elencate:

- Disturbi d'Ansia e Depressivi (29.41% subclinico - 5.88% clinico)
- Disturbi Affettivi (11.76% subclinico - 23.53% clinico)
- Disturbo Post Traumatico da Stress (17.65% subclinico - 5.88% clinico)
- Sintomi di Ritiro/Depressione (29.41% subclinico)
- Disturbi del Pensiero/Cognitivi (23.53% subclinico - 5.88% clinico)
- Problematiche Socializzazione (17.65% subclinico)
- Disturbi Internalizzanti (17.65% subclinico - 35.29% clinico)
- Disturbi Esternalizzanti (11.76% subclinico - 5.88% clinico)
- Attività (7.14% subclinico - 35.71% clinico)
- Competenze Totali (25% subclinico - 25% clinico)

Dopo avere considerato i risultati alla valutazione cognitiva ed ai questionari di Achenbach (YSR e CBCL), si è voluto analizzare la relazione tra le variabili descritte.

I punteggi relativi al livello cognitivo e quelli relativi alla sintomatologia psichica e comportamentale sono stati messi in relazione con le variabili socio-familiari e le variabili mediche che descrivono lo stato dell'infezione.

I punteggi relativi al confronto tra le variabili considerate è dettagliato nelle Tabelle 7 e 8.

Tab.7: Confronto tra i punteggi YSR con le caratteristiche socio-familiari e cognitive

Scale	Age (Pearson's r, p-value)	Female (t-test, p- value)	IQ (Pearson's r, p-value)	Italian origin (t-test, p- value)	Natural Family (t-test, p- value)	Smoke (t-test, p- value)
YSR						
AnxDep	0.2117 (0.3321)	1.7139 (0.1013)	-0.0531 (0.8097)	0.3902 (0.7003)	1.8685 (0.0757)	-0.5994 (0.5553)
WithDep	-0.0262 (0.9056)	0.5280 (0.6031)	-0.2159 (0.3225)	-0.8109 (0.4265)	2.8080 (0.0105)	-0.0761 (0.9401)
Somatic	0.1797 (0.4120)	1.1113 (0.2790)	0.0517 (0.8148)	0.6672 (0.5119)	1.2788 (0.2149)	-0.9366 (0.3596)
SocProb	0.2044 (0.3496)	0.3390 (0.7380)	-0.2271 (0.2973)	-0.5874 (0.5632)	1.3134 (0.2032)	-0.8216 (0.4205)
Thought	0.0607 (0.7832)	0.7750 (0.4470)	-0.0507 (0.8182)	1.0408 (0.3098)	1.4387 (0.1650)	0.1387 (0.8910)
Attention	0.3945 (0.0625)	1.6949 (0.1049)	0.0981 (0.6562)	0.1707 (0.8661)	0.8273 (0.4174)	-2.0787 (0.0501)
RuleBreak	0.4645 (0.0255)	-1.3620 (0.1876)	0.1936 (0.3762)	-1.3134 (0.2032)	1.3093 (0.2046)	-2.1571 (0.0427)
Aggressive	0.1918 (0.3806)	0.5339 (0.5990)	0.3554 (0.0960)	1.3578 (0.1889)	1.3953 (0.1775)	0.0389 (0.9694)
Internal	0.1739 (0.4274)	-0.2337 (0.8175)	0.0167 (0.9396)	-0.4890 (0.6299)	1.9793 (0.0610)	-1.2033 (0.2423)
External	0.4142 (0.0494)	-0.2972 (0.7692)	0.3053 (0.1566)	-0.7176 (0.4809)	1.7500 (0.0947)	-1.4106 (0.1730)
TotProb	0.2582 (0.2343)	0.7039 (0.4892)	0.1133 (0.6068)	-0.1103 (0.9132)	2.1539 (0.0430)	-1.0976 (0.2848)
Activities	0.0879 (0.6900)	-3.3297 (0.0032)	0.2941 (0.1731)	-0.2403 (0.8124)	0.6618 (0.5153)	-1.1482 (0.2638)
SocComp	0.0630 (0.7753)	-0.2075 (0.8376)	0.3577 (0.0937)	1.1889 (0.2478)	0.7614 (0.4549)	0.6463 (0.5251)
TotalComp	0.1328 (0.5457)	-1.5903 (0.1267)	0.3537 (0.977)	0.6292 (0.5360)	0.7514 (0.4607)	-0.4023 (0.6915)
AffDisord	0.2550 (0.2402)	1.6681 (0.1101)	-0.1128 (0.6082)	0.1053 (0.9171)	1.7500 (0.0947)	-0.9312 (0.3623)

Anxdisord	0.3097 (0.1505)	1.5326 (0.1403)	-0.0202 (0.9269)	0.5151 (0.6118)	0.5768 (0.5702)	-1.8445 (0.0793)
SomaticPr	0.1497 (0.4955)	1.4733 (0.1555)	-0.0796 (0.7181)	0.9914 (0.3328)	0.9127 (0.3717)	-0.6456 (0.5255)
Adhd	0.0801 (0.7165)	0.9645 (0.3458)	0.1788 (0.4143)	-1.4644 (0.1579)	0.3166 (0.7547)	-1.1386 (0.2677)
Opposite	0.4386 (0.0363)	1.1707 (0.2548)	0.2309 (0.2891)	0.3274 (0.7466)	1.5465 (0.1369)	-1.4836 (0.1528)
Conduct	0.0166 (0.9401)	-0.8065 (0.4290)	0.2103 (0.3354)	-0.2583 (0.7987)	1.8636 (0.0764)	0.2583 (0.7987)
ObsComp	0.1545 (0.4816)	1.0981 (0.2846)	0.1164 (0.5969)	2.0386 (0.0543)	1.1940 (0.2458)	0.1738 (0.8637)
Post Traum	0.0905 (0.6812)	0.9031 (0.3767)	0.2031 (0.3525)	1.8324 (0.0811)	1.9534 (0.0642)	0.3098 (0.7598)
PosQual	0.1628 (0.4579)	1.0066 (0.3256)	-0.0832 (0.7057)	0.6214 (0.5410)	-1.1357 (0.2689)	-0.9503 (0.3528)

Tab. 8: Confronto tra i punteggi CBCL con le caratteristiche socio-familiari e cognitive

CBCL	Age (Pearson's r, p-value)	Female (t-test, p- value)	IQ (Pearson's r, p-value)	Italian origin (t- test, p- value)	Natural Family (t- test, p- value)	Smoker (t-test, p- value)
AnxDep	-0.1217 (0.6417)	0.0122 (0.9905)	0.0827 (0.7524)	-0.1948 (0.8482)	-1.1306 (0.2760)	1.0530 (0.3090)
WithDep	-0.2666 (0.3009)	1.0605 (0.3057)	0.2584 (0.3167)	2.0027 (0.0636)	0.4695 (0.6455)	1.0080 (0.3295)
Somatic	0.2338 (0.3664)	0.0299 (0.9766)	0.0811 (0.7569)	-0.7453 (0.4676)	1.2583 (0.2275)	-1.3599 (0.1939)
SocProb	-0.1099 (0.6746)	-1.1457 (0.2699)	-0.0358 (0.8914)	-1.7640 (0.0981)	0.7113 (0.4878)	0.2183 (0.8302)
Thought	-0.3071 (0.2305)	-0.6081 (0.5522)	0.4215 (0.0920)	-0.6940 (0.4983)	0.5813 (0.5697)	0.6517 (0.5245)
Attention	0.1297 (0.6198)	0.8516 (0.4078)	0.0750 (0.7747)	-1.0270 (0.3207)	-0.4858 (0.6341)	-0.1242 (0.9028)
RuleBreak	0.1946 (0.4542)	-1.7871 (0.0941)	0.3699 (0.1439)	-0.2439 (0.8106)	1.5001 (0.1543)	-1.2463 (0.2318)

Aggressive	0.1068 (0.6834)	-0.9186 (0.3728)	0.3008 (0.2407)	-0.3104 (0.7605)	1.3563 (0.1951)	-0.2158 (0.8321)
Internal	-0.0960 (0.7140)	0.6389 (0.5325)	0.2161 (0.4048)	0.4012 (0.6939)	0.2720 (0.7893)	0.5795 (0.5708)
External	0.2054 (0.4289)	-1.4134 (0.1780)	0.3251 (0.2030)	-0.2093 (0.8370)	1.2272 (0.2387)	-1.0023 (0.3321)
TotProb	0.1119 (0.6691)	-0.9453 (0.3595)	0.2918 (0.2558)	-1.1862 (0.2540)	0.3882 (0.7033)	-0.3910 (0.7013)
Activities	0.0477 (0.8712)	-0.2021 (0.8432)	0.5299 (0.0513)	-0.2529 (0.8047)	1.3538 (0.2007)	-0.7213 (0.4845)
SocComp	0.2916 (0.2916)	2.2441 (0.0429)	0.4015 (0.1380)	-0.0775 (0.9394)	1.1375 (0.2759)	-0.5927 (0.5636)
School	-0.2939 (0.3297)	-1.4757 (0.1681)	0.2308 (0.4480)	0.5784 (0.5746)	0.5784 (0.5746)	0.5605 (0.5864)
TotalComp	0.0692 (0.8307)	0.0320 (0.9751)	0.7726 (0.0032)	0.6194 (0.5495)	2.1905 (0.0533)	-0.1136 (0.9118)
AffDisord	-0.2010 (0.4392)	-0.2983 (0.7695)	0.3153 (0.2177)	1.1856 (0.2542)	1.1456 (0.2699)	1.4453 (0.1689)
AnxDisord	-0.2364 (0.3609)	-0.6501 (0.5255)	0.0535 (0.8385)	-0.9132 (0.3756)	-0.9672 (0.3488)	1.4319 (0.1727)
SomaticPr	0.2836 (0.2700)	1.1023 (0.2877)	0.0889 (0.7345)	-0.9537 (0.3554)	1.5015 (0.1540)	-1.4862 (0.1579)
Adhd	0.1222 (0.6404)	-0.3444 (0.7353)	0.2117 (0.4146)	-1.4162 (0.1771)	-0.1393 (0.8911)	0.0110 (0.9913)
Opposite	0.1973 (0.4477)	-1.6898 (0.1117)	0.2622 (0.3092)	-1.3474 (0.1978)	1.2208 (0.2410)	-0.9802 (0.3425)
Conduct	0.3935 (0.1181)	-0.9700 (0.3474)	0.3155 (0.2174)	-0.3200 (0.7534)	0.8069 (0.4323)	-1.7350 (0.1032)
SluggCogn	0.3580 (0.1583)	2.8895 (0.0112)	0.2621 (0.3094)	1.1212 (0.2798)	0.5686 (0.5780)	-0.4513 (0.6582)
ObsComp	-0.0829 (0.7517)	0.4076 (0.6893)	0.0684 (0.7943)	0.9566 (0.3539)	-1.6252 (0.1249)	1.1153 (0.2823)
Post Traum	-0.2196 (0.3970)	-0.6025 (0.5558)	0.3336 (0.1906)	-0.1068 (0.9164)	0.5424 (0.5955)	1.1937 (0.2511)
IQ	0.1677 (0.3937)	-1.1878 (0.2456)	-	-0.1140 (0.9120)	1.4253 (0.1660)	-0.3556 (0.7250)

La relazione tra i disturbi psicologici e comportamentali rilevati nello YSR e le variabili socio-familiari descrive:

- punteggi più elevati nelle Attività si associano significativamente al sesso femminile ($r = -3.3297$, $p 0.00$).
- i punteggi di Ritiro/Depressione ($t=2.8080$, $p 0.01$) e i Problemi Totali ($t=2.1539$, $p 0.04$) sono significativamente più bassi nei soggetti che vivono nella famiglia naturale
- i punteggi relativi alla trasgressione delle regole ($t=-2.1571$, $p 0.04$) e di Attenzione ($t=-2.0787$, $p 0.05$) sono significativamente più alti nei soggetti fumatori
- i punteggi per comportamenti Oppositivi ($r=0.4386$, $p 0.03$), Comportamenti di Trasgressione delle regole ($r=0.4645$, $p.0.02$) e Sintomi Esternalizzanti ($r=0.4142$, $p 0.04$) sono significativamente più bassi nei soggetti di più piccoli
- non risulta una correlazione significativa tra le variabili socio-familiari e la prestazione cognitiva.

La relazione tra i disturbi psicologici e comportamentali rilevati nella CBCL dei genitori/*caregivers* e le variabili socio-familiari descrive:

- punteggi nelle Competenze Sociali e nei disturbi del Pensiero/Cognitivi ($t 2.8895$ $p 0.01$) significativamente più bassi nelle femmine
- punteggi nelle Competenze Totali correlano significativamente ($t 0.7726$ $p 0.00$) con il punteggio del QI: il punteggio nelle Competenze Totali aumenta all'aumentare del punteggio al QI
- non risulta una correlazione significativa tra le variabili socio-familiari e la prestazione cognitiva.

Infine è stato effettuato il confronto tra le variabili considerate e le caratteristiche dello stato infettivo. Vengono riportate nella Tabella 9 le relazioni significative emerse dal confronto.

Tab. 9: Confronto tra i punteggi YSR e CBCL con le variabili cliniche

Scale	CDC category (ANOVA coeff., p-value)	Mean years ARV (Pearson's r, p-value)	Mean CD4 count (Pearson's r, p-value)
YSR			
RuleBreak	3.37 (0.0243)	0.4375 (0.0537)	0.5818 (0.0036)
Anxdisord	2.56 (0.0623)	-0.1594 (0.5021)	-0.4576 (0.0281)
Conduct	2.00 (0.1253)	-0.0000 (1.0000)	0.4062 (0.0544)
CBCL			
RuleBreak	1.14 (0.4063)	0.3121 (0.2773)	0.5104 (0.0434)
Opposite	4.02 (0.0260)	0.2064 (0.4790)	0.4729 (0.0643)
ObsComp	1.17 (0.3941)	-0.5458 (0.0435)	-0.5243 (0.0371)
Post Traum	0.23 (0.9562)	0.0015 (0.9960)	-0.0271 (0.9208)
IQ	0.76 (0.6073)	0.1176 (0.6021)	0.2908 (0.1495)

Il rapporto tra sintomatologia psicologica e comportamentale e caratteristiche dello stato infettivo descrive invece le seguenti correlazioni:

- i punteggi allo YSR nei comportamenti collegati alla Trasgressione delle Regole sono più alti ($t= 0.5818$ $p 0.00$) nei soggetti nello stadio di malattia più alto: i punteggi aumentano quanto all'aumentare della conta delle cellule CD4
- punteggi più bassi nei Disturbi d'ansia correlano significativamente ($t= -0.4576$ $p 0.02$) con i valori più elevati nella conta delle cellule CD4
- i punteggi Disturbi della condotta sono significativamente ($t= 0.4062$ $p 0.05$) più alti nei soggetti che presentano una conta più elevata di cellule CD4
- i punteggi alla CBCL i comportamenti di trasgressione delle regole sono significativamente ($t= 0.5104$ $p 0.04$) più alti nei soggetti che presentano una conta più elevata di cellule CD4
- assenza di correlazione tra i punteggi alla prestazione cognitiva e le variabili collegate allo stato infettivo.

- i punteggi nelle Competenze Sociali ($t = -0.5458$ $p = 0.04$) e i punteggi nei sintomi di tipo Ossessivo/Compulsivo ($t = -0.5243$ $p = 0.0371$) aumentano all'aumentare dello stadio di malattia.

3.7 Discussione

I dati descrivono una popolazione di preadolescenti e adolescenti con infezione da HIV-rappresentata da ragazzi di origine straniera (africana e paesi dell'Est Europa), un terzo dei quali vive in una famiglia adottiva.

Tutti frequentano la scuola nel 28,5% dei casi hanno ripetuto almeno un anno scolastico. Metà del campione presenta un funzionamento cognitivo nella norma mentre il 42,86% presenta un funzionamento cognitivo che si colloca nei limiti della norma. Il dato è superiore a quello descritto per la popolazione generale (9-24%).

Il dato relativo alla prestazione cognitiva non correla con la provenienza etnica e risulta maggiormente compromessa rispetto a quella dei soggetti stranieri. Risulta invece associabile a quella presentata da soggetti con problematiche di adattamento. Il disturbo dell'adattamento come indicato dal Manuale diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali descrive una risposta patologica ad uno o più fattori stressanti che determina reazioni maladattive come lamentele fisiche, ritiro sociale, o inibizione scolastica (DSM-IV, 2006). In questo senso, la vulnerabilità cognitiva può essere spiegata dal meccanismo dell'inibizione intellettiva (Fara G., 1989), un meccanismo difensivo che determina un abbassamento nella capacità di comprensione, di creare legami e relazioni tra concetti, una difficoltà nell'astrazione e nell'organizzazione dei pensieri che avrebbe il senso di proteggere rispetto a contenuti potenzialmente dolorosi sul piano emotivo e affettivo.

La prestazione cognitiva non sembra essere associata a specifiche caratteristiche dello stato infettivo attuale (stadio di malattia, carica virale, conta di cellule CD4) e anni di terapia antiretrovirale). Gli effetti sullo sviluppo neurocognitivo potrebbero tuttavia essere collegati alle caratteristiche dello stato infettivo nelle fasi più precoci dello sviluppo, così come registrato anche da altri studi (Bunupuradah et al., 2013; Whitehead et al., 2014; Laughton et al., 2013). Dal campione sono stati esclusi soggetti con un quadro clinico acuto ma si tratta comunque di soggetti in terapia mediamente da 11 anni e non dalla nascita, questo implica che ci sia stato un periodo *off therapy* di esposizione

all'infezione. Un approfondimento di questo studio potrebbe riguardare quindi la relazione tra la vulnerabilità cognitiva e l'andamento dello stato infettivo nel *range* di tempo intercorso tra la diagnosi e l'introduzione della terapia antiretrovirale, dato rappresentato in questo studio soltanto dallo stadio di malattia secondo la Classificazione CDC.

Per quanto riguarda la psicopatologia non risultano raggiunti i *cut-off* per una diagnosi psicologico-psichiatrica in tutte le scale considerate sia nell'autovalutazione dei pazienti sia nella valutazione dei genitori/*caregivers*. Nel dettaglio però si evidenziano punteggi subclinici e clinici nella scala dei Disturbi Internalizzanti disturbi che riguardano la percezione che il soggetto ha del proprio mondo interno e delle proprie emozioni. Questi disturbi sono riportati maggiormente dai genitori (53,94%) piuttosto che nell'autovalutazione dei figli (26,09%). Emerge inoltre concordanza tra genitori/*caregivers* e pazienti rispetto alla compromissione patologica delle attività extrafamiliari ed extrascolastiche (48,05%). Punteggi subclinici e clinici si rilevano anche nelle Competenze Totali nel 68,9% dei pazienti e nel 50% dei genitori. Questa descrizione è in linea con quella rilevata da altri studi (Mellins, 2012) che non rilevano differenze nella comorbilità psichiatrica tra giovani infetti ed esposti all'infezione ma che riportano tuttavia problematiche emotive di tipo internalizzante e una compromissione sul piano delle competenze sociali ed extrafamiliari (Loutherenoo et al., 2014; Li et al., 2015). Fattori protettivi sono rappresentati dallo status socioeconomico, dalla salute mentale dei genitori, dalla presenza di entrambi i genitori e dall'assenza di preoccupazioni rispetto alla propria condizione infettiva (Li et al., 2014; Funk-Brentano, 2016). Anche in questo campione i sintomi di ritiro e depressione sono meno frequenti nei soggetti che vivono nella famiglia naturale, suggerendo che la perdita o l'allontanamento dai genitori naturali possa rappresentare un fattore coinvolto con nel vissuto di tipo depressivo. Questo dato va considerato per quanto riguarda i ragazzi che vivono in famiglie adottive o affidatarie.

Per quanto riguarda la relazione tra le caratteristiche dello stato infettivo e la sintomatologia psichica e comportamentale, i risultati non permettono un'interpretazione univoca suggerendo che non è presente una relazione chiara tra le caratteristiche dell'infezione da HIV al momento della valutazione e la qualità dell'adattamento psicologico e comportamentale. Questo può dipendere dalla dimensione ridotta del campione. Tuttavia, incrociando i dati si può individuare un

profilo di vulnerabilità rappresentato da Comportamenti di Trasgressione delle regole più frequenti nei soggetti con uno stadio di malattia B e C e con abitudine al fumo. Questo profilo sembra descrivere soggetti che mettono in atto comportamenti di rischio dal punto di vista comportamentale con effetti anche sulla salute come per esempio l'abitudine al fumo. Questo potrebbe ripercuotersi sull'aderenza terapeutica e compromettere anche il quadro infettivo. Complessivamente si registrano due diversi profili di vulnerabilità psicologica: il primo caratterizzato da vissuti ansiosi e depressivi (disturbi internalizzati) che si distribuiscono in modo trasversale nel campione suggerendo che la condizione di sieropositività può rappresentare un fattore di rischio rispetto alla qualità del vissuto emotivo e nel processo di strutturazione dell'identità, centrale in epoca adolescenziale. L'altro profilo descrive soggetti che sembrano instaurare un rapporto conflittuale con i limiti imposti dalla realtà, anche quelli collegati alla patologia e sembrano agire una negazione della stessa, attraverso comportamenti trasgressivi e di rischio per la salute. Si tratta della "clinica della non osservanza" (Marcelli, 1999) che può condurre a quella che viene definita "clinica della rottura" (Marcelli, 1999), caratterizzata dal ripetersi di condotte di rottura in ogni ambito della propria vita: non solo rifiuto del trattamento medico, ma anche fughe, risse, disinvestimento od interruzione del percorso scolastico, elevata conflittualità intrafamiliare fino anche a tentativi di suicidio. Di fatto la non corretta assunzione della terapia, dato il rischio di sviluppare AIDS e quindi di rischio potenziale per la sopravvivenza, può essere considerato un comportamento di tipo autolesivo o anticonservativo.

Entrambi i profili possono ostacolare un buon adattamento psicosociale come dimostrato dalla elevata compromissione, nel campione, nelle attività e nelle relazioni sociali.

Infine, un dato indiretto ma significativo sull'aderenza, riguarda il *drop-out* elevato nel corso dello studio. Considerato che la scarsa aderenza rappresenta uno dei principali fattori implicati nel fallimento terapeutico in età pediatrica (Van Dyke, 2002; Burack et al., 2010) risulta molto importante sviluppare un approfondimento sui fattori causali e apportare strategie specifiche di intervento per incrementarla. Altrettanto, competenza cognitiva, capacità di organizzazione e pianificazione sono elementi rilevanti nello sviluppo di comportamenti autonomi e quindi anche per l'assunzione regolare della terapia antiretrovirale. Soggetti vulnerabili dal punto di vista cognitivo la cui capacità di

pianificazione e risoluzione dei problemi è compromessa possono presentare difficoltà nell'aderenza. La correlazione tra il punteggio al QI e il punteggio alla Scala delle Competenze Totali sembra descrivere questa relazione: maggiore è la compromissione sul piano cognitivo minori sono le competenze nell'ambito relazionale e nella gestione delle proprie attività al di fuori del contesto di supporto familiare o strutturato della scuola.

3.8 Limiti e conclusioni dello studio

In conclusione, lo studio evidenzia una vulnerabilità sul piano cognitivo e sintomi di tipo internalizzante nei preadolescenti e adolescenti con HIV in misura superiore alla norma. Per quanto riguarda la psicopatologia, i punteggi medi non raggiungono il *cut-off* per la diagnosi psicologico-psichiatrica nella maggior parte dei casi. Si evidenzia inoltre una compromissione significativa delle attività e delle relazioni sociali all'esterno dell'ambiente familiare indipendentemente dal livello dal funzionamento cognitivo. Il livello cognitivo influisce invece sulla qualità delle competenze totali con possibili ripercussioni sulle capacità di gestione autonoma sul piano sociale ma anche della cura.

Lo studio, che presenta limiti significativi come la dimensione del campione e l'assenza del gruppo di controllo, pensiamo che però fornisca alcune evidenze che possono guidare nella pratica clinica come, ad esempio, l'indicazione a predisporre la valutazione cognitiva di tutti i bambini HIV positivi per monitorare longitudinalmente la relazione con le variabili cliniche e socio-ambientali. Individuare precocemente difficoltà nel funzionamento cognitivo può prevenire il fallimento scolastico e favorire un migliore adattamento ambientale. Altrettanto, una prospettiva multidisciplinare è suggerita nella presa in carico dei soggetti con infezione da HIV perché possano essere valutati i fattori di rischio e i fattori protettivi dal punto di vista psicologico e familiare per impostare opportuni interventi psicosociali che favoriscano la resilienza e l'aderenza.

4. L'impatto di patologie che determinano un rischio per la sopravvivenza sulle caratteristiche psicosociali e comportamentali: confronto fra adolescenti HIV positivi e pazienti trattati con trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT)

4.1 Introduzione

In Europa, i progressi nella ricerca e nella terapia hanno migliorato la prognosi e la qualità della vita dei soggetti in età pediatrica affetti da patologie che in precedenza ponevano a rischio la vita, come l'HIV e le malattie oncologiche (Wilhelmsson et al, 2015; Foster et al., 2009): i bambini hanno ora maggiori probabilità di sopravvivenza e di raggiungere l'adolescenza e l'età adulta. Si tratta inoltre di condizioni ad alto impatto sociale. Gli studi clinici rilevano che queste condizioni croniche si associano a stress emotivo ad un aumento del rischio di psicopatologia ed a problemi comportamentali (Ahomäki et al., 2015).

Nel 2015, in Italia 3444 pazienti hanno ricevuto una nuova diagnosi di infezione da HIV (ISS, 2016). Di questi, 1,8% avevano da 15 a 17 anni, con una prevalenza di genere femminile e di origine straniera. Secondo il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria (SIP, 2012), sono stati monitorati, dal 1985, 1535 bambini con infezione da HIV dai principali Dipartimenti Pediatrici Italiani. Nei bambini, la trasmissione verticale rappresenta la principale via di infezione (97%) (SIP, 2012). Il rischio di contagio ha mostrato una significativa riduzione dal 1994 al 2011, con un calo dal 16,8% al 1,5% di neonati affetti (SIP, 2012); questo è in parte dovuto all'uso di parto cesareo, all'allattamento artificiale in casi di rischio e all'assunzione di terapia antiretrovirale durante la gravidanza. Ricerche *evidence-based* sui bambini affetti da HIV evidenziano in questa popolazione maggiori problemi comportamentali ed emotivi rispetto alla popolazione generale o ad altri gruppi ad alto rischio (Gadow et al., 2012). Una percentuale significativa di bambini affetti da HIV riporta disturbi internalizzanti, come l'ansia e la depressione (Mellins & Malee, 2013; Gadow et al., 2012; Nachman et al., 2012). La somatizzazione ricorrente è aumentata tra la popolazione pediatrica trattata per problemi correlati ad HIV (Gadow et al., 2010), e sono aumentati anche i problemi esternalizzanti, come la trasgressione delle regole o i comportamenti aggressivi (Mellins & Malee, 2013; Williams et al, 2010), così come i deficit di

attenzione e i disturbi di iperattività (Nachman et al., 2012). La letteratura presenta un alto tasso di incidenza di psicopatologia a seconda di quale strumento venga utilizzato per l'indagine e per la selezione del campione. Inoltre non è ancora chiaro se i risvolti sulla salute mentale siano legati all' infezione, alle condizioni cliniche (Nachman et al. 2012), alla comunicazione della diagnosi (Sopeña et al., 2010), alla terapia antiretrovirale cronica, o se anche lo sfondo sociale giochi un ruolo significativo.

I pazienti affetti da HIV di solito riportano storie familiari di migrazione, adozione o affido (Eckerle et al., 2013). A volte provengono da ambienti precari caratterizzati da situazioni economiche incerte, con carenti stimoli educativi, conflitti familiari e caratterizzati da scarsa sensibilità emotiva (Bomba et al., 2012).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) ha dimostrato di essere un trattamento di successo, anche se aggressivo, rispetto alle neoplasie e alle condizioni ematologiche croniche, configurandosi come una procedura standard nella cura attuale e come un trattamento potenzialmente salva-vita (Passweg et al., 2015). Secondo la letteratura, nel 2014 sono stati eseguiti in Europa 4400 trapianti pediatrici (Passweg et al., 2016), mentre nel 2012 consistevano in circa il 20% di tutta la popolazione trattata con trapianto (Passweg et al., 2014). La procedura consiste in una somministrazione di alte dosi di chemioterapia per sradicare il midollo osseo e il sistema immunitario, seguita da un'infusione di cellule staminali trattate. I primi passi della procedura richiedono l'isolamento sociale e la terapia intensiva, cosicché l'ottenimento di informazioni dirette sullo stato psicologico del paziente può risultare a volte complicato (Chang et al., 2012). La procedura HSCT può presentare effetti collaterali, che determinano un grave impatto psicofisico per i pazienti e le loro famiglie, e richiedono di sospendere tutte le attività quotidiane del bambino, compresa la frequenza scolastica. La percentuale di mortalità a seguito di trapianto pediatrico è di circa il 14,7% (Nelson et al., 2015) e, come nella popolazione adulta, la causa principale sembra essere collegata alla patologia di base (Schechter et al., 2013), mentre la malattia del trapianto contro l'ospite cronica (GvHD) sembra essere rara (Schechter et al., 2013).

In letteratura, solo pochi studi si sono concentrati sulle conseguenze psicologiche del trapianto sperimentato durante l'età pediatrica. Lavori scientifici confermano l'associazione di una elevata morbilità psichiatrica (Chang et al., 2012) e la presenza di difficoltà sociali ed emotive (Vannatta et al., 1998). I *survivors* HSCT sono descritti

come emotivamente labili, agitati, e spesso ritirati dalla relazione con i coetanei, affetti da ansia (Chang et al., 2012) e bassa autostima (McCaffrey, 2006).

Studi di follow-up a lungo termine sui soggetti sopravvissuti al cancro infantile sottolineano che, anche se la maggior parte dei *survivors* sono psicologicamente sani (88%) (Essig et al., 2014), la diagnosi e la terapia di condizioni oncologiche pediatriche possono avere un impatto psicologico anche molti anni dopo il trattamento (McCaffrey, 2006), causando stress emotivo non indifferente (Zeltzer et al., 2008). Studi di popolazione mostrano una frequente incidenza di depressione (Ahomäki et al., 2015), ansia disfunzionale (Seitz et al., 2010), somatizzazione (Michel et al., 2010), comportamenti esternalizzanti (Hamidah et al., 2014) e sintomi da stress post-traumatico di moderata o grave entità (Seitz et al., 2010). Il tasso di incidenza della psicopatologia varia in modo significativo nei diversi studi a seconda delle problematiche diagnostiche e della eterogeneità della popolazione (Schultz et al., 2007). L'HIV e le malattie oncologiche rappresentano condizioni ad alto impatto sociale, condividono alti tassi epidemiologici e rappresentano condizioni cliniche severe; inoltre, i miglioramenti medici hanno radicalmente cambiato il rapporto tra i pazienti e la loro malattia. Entrambi questi gruppi di pazienti condividono una lunga storia medica che implica frequenti visite, ricoveri, e dipendenza dalle cure. La presa in carico a lungo termine prevede un programma definito di esami clinici e di visite regolari, ciò può rappresentare un fattore di rischio per il mantenimento della terapia o di preoccupazioni per la propria integrità fisica, in un periodo critico di sviluppo come l'adolescenza.

Per queste ragioni, i medici coinvolti nella cura sono interessati a comprendere le caratteristiche psicosociali di queste popolazioni di adolescenti.

Recentemente è stato dimostrato che la percezione che il soggetto ha di sé è l'aspetto principalmente coinvolto nella definizione della qualità della vita, anche in età pediatrica (Bingen et al 2012); inoltre, lo stato emotivo dei genitori/*caregivers* può influenzare il grado di salute generale (Khan et al., 2007) suggerendo che sarebbe opportuno mantenere una prospettiva multidimensionale nella valutazione e nella presa in carico di questi pazienti (Chang et al., 2012).

Lo scopo del presente studio è quello di confrontare le caratteristiche psicosociali e comportamentali di pazienti pediatrici affetti da HIV rispetto ad adolescenti trattati con apianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

4.2 Metodi

4.2.1 Partecipanti

Dal 2012, sono stati reclutati tutti i pazienti con infezione da HIV che ripetono gli esami clinici di follow-up ogni tre mesi presso il Day Hospital di Malattie Infettive e AIDS Pediatrico del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova (n = 30). Un soggetto ha rifiutato di partecipare a causa di una preoccupazione sulla *privacy*. Sei pazienti sono stati esclusi a causa della scarsa *compliance* clinica al trattamento. Ventitré adolescenti sieropositivi, infine, hanno accettato di partecipare allo studio. Tutti loro sono stati infettati attraverso trasmissione verticale e sono sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva.

Dal 2012 al 2014, sono stati selezionati dal registro locale del Dipartimento di Oncologia Pediatrica dell'Università di Padova 77 survivors HSCT in età pediatrica.

I criteri di eleggibilità sono stati: avere ≤ 18 anni e essere stati sottoposti al trattamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) almeno 5 anni prima del reclutamento.

Quarantaquattro pazienti hanno accettato di partecipare, e 31, infine, hanno completato tutte le fasi dello studio.

Il reclutamento di questi soggetti è stato eseguito attraverso l'invio di una lettera con una breve descrizione dello studio e dei moduli di consenso informato.

Ogni paziente ha completato la versione italiana dello Youth Self-Report (YSR) (Achenbach & Rescorla, 2001), in condizioni cliniche stabili, durante una visita medica di routine. Il questionario è stato completato nel contesto di una valutazione clinica più ampia ed i partecipanti sono stati invitati a rispondere ad ogni item con l'aiuto del medico, se necessario. Durante la stessa visita, ai genitori/*caregivers* è stato chiesto di completare la versione italiana del Child Behavior Checklist 6-18 (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2001).

Al fine di descrivere le caratteristiche di salute mentale di queste popolazioni sono stati considerati tutti i principali disturbi psichiatrici, come anche le condizioni di svantaggio e il *background* psicosociale (Valdes-Stauber, 2012), come riportate dai ragazzi e dai genitori.

4.2.2 Procedura

Lo studio trasversale è stato condotto confrontando i test eseguiti dalle due popolazioni considerate e dai genitori/*caregivers*.

Tutti i pazienti sono stati valutati con la versione italiana del questionario YSR. Il YSR è un componente del Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) (Achenbach & Rescorla, 2001). Si tratta di un questionario self-report per bambini di 11-18 anni, diviso in due parti: Competenze e Sintomi Emotivi e Comportamentali. La prima parte indaga le caratteristiche adattative, come le attività nel tempo libero, i contatti sociali e le prestazioni scolastiche. La seconda parte è formata da 112 item che si sviluppano su una scala Likert a tre punti (0 = non è vero, 1 = abbastanza o talvolta vero, e 2 = molto vero o spesso vero), e indagano i 6 mesi precedenti la valutazione. I punteggi individuali possono essere confrontati con il campione standardizzato formato da pari comparabili per età. Lo YSR valuta una serie completa di sintomi comportamentali ed emotivi che alla fine vengono combinati in otto scale sindromiche (ansia/depressione, ritiro/depressione, disturbi somatici, problemi sociali, disturbi del pensiero, problemi di attenzione, comportamento oppositivo, trasgressione delle regole comportamento aggressivo). Le scale sindromiche possono essere ulteriormente combinate nelle scale dei Problemi Totali, Internalizzanti e Esternalizzanti. Nella revisione del 2001 (Achenbach & Rescorla, 2001), sono state aggiunte anche sei scale orientate secondo il DSM IV-TR e sono state introdotte tre nuove scale che comprendono item associati a problemi ossessivo-compulsivi, problemi di stress post-traumatico e percezione delle qualità positive. La scala YSR è stata validata per identificare i bambini che sono clinicamente "a rischio" per problemi comportamentali ed è un questionario sul comportamento ampiamente utilizzato con buona affidabilità e validità in diversi contesti linguistici e culturali (Ebesutani et al., 2011).

Tutti i genitori/*caregivers* sono stati invitati a completare la CBCL 6-18 anni (Achenbach & Rescorla, 2001). La CBCL fornisce informazioni segnalate dal genitore su una vasta gamma di difficoltà emotive e comportamentali del bambino durante i 6 mesi precedenti. Come lo YSR, la CBCL è divisa in due parti: la prima parte comprende item sulle competenze (riferite alla partecipazione del bambino agli hobby, giochi, sport, lavori, lavori domestici, amicizie e attività). L'ultima parte è composta da 113 item che misurano le otto scale sindrome e le tre dimensioni generali dei Problemi totali, Internalizzanti e Esternalizzanti. Come per il YSR, questi item sono classificati

come “non vero” (0), “un po' o talvolta vero” (1), o “molto o spesso vero” (2) e ci sono sei scale sindrome orientate secondo il DSM IV-TR. La validità e l’affidabilità del test sono eccellenti (Nakamura et al., 2009).

I punteggi grezzi sono stati convertiti in punteggi T da un programma computerizzato (ASEBA Windows software).

Le variabili sociali e demografiche rilevate sono state: sesso, nazionalità, classe frequentata, livello scolastico raggiunto, grado scolastico ripetuto, stato di famiglia (naturale-adottivo/affidato).

Tutti i genitori degli adolescenti hanno fornito il consenso informato scritto. Tutti gli adolescenti hanno dato il loro assenso verbale. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova.

Le analisi dei dati sono state eseguite utilizzando STATA versione 4 (Stata, Version 4.0. College Station, Tex: StataCorp; 1995).

Il Test Chi Quadrato di differenza è stato utilizzato per valutare le differenze nelle variabili qualitative (sesso, nazionalità, livello di scuola, grado scolastico ripetuto, assistenza scolastica, stato di famiglia) tra i partecipanti affetti da HIV e il gruppo di survivor HSCT. Il test dei ranghi per campioni indipendenti di Wilcoxon è stato utilizzato per valutare le differenze nelle variabili quantitative (età) tra i due gruppi.

Il t-test su campioni indipendenti è stato usato per confrontare i punteggi medi sulle varie dimensioni del YSR e del CBCL tra i partecipanti affetti da HIV e i survivors trattati con HSCT. È stato considerato come statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

4.3 Risultati

Ventitre pazienti HIV affetti e 31 pediatrici sopravvissuti trapianto hanno partecipato allo studio. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'età, sesso e livello scolastico tra i gruppi. I gruppi differivano in modo significativo rispetto a insuccessi scolastici ($p = 0.009$) e lo stato familiare ($p = 0.003$).

Le caratteristiche demografiche e sociali dei due gruppi sono rappresentati in dettaglio nella Tabella 1.

Tab. 1 Caratteristiche demografiche e sociali degli adolescenti HIV positive e dei sopravvissuti a HSCT

	HIV- positivi (N=23)	HSCT survivors (N=31)	p
Età (M, DS)	14 (2)	16 (2)	n.s.
Male (n;%)	11	19	n.s.
Ripetizione (n; %)	8 (35%)	4 (13%)	0,009
Famiglia naturale (n; %)	15 (65%)	30 (97%)	0,003

Il confronto dei punteggi nello YSR tra i gruppi è descritto nella Tabella 2.

Tab. 2 Confronto fra i punteggi (T-scores) nello YSR tra gli adolescenti HIV-positivi e gli adolescenti sopravvissuti al HSCT

YSR problems Subscales	HIV-affected (mean, SD)	HSCT survivors (mean, SD)	p
Competence Scales			
Activity	36.74 (1.65)	43.23 (2.09)	0.0102
Social	43.43 (1.96)	44.48 (1.78)	0.3471
Syndrome Scales			
Anxious/Depressed	52.48 (0.83)	52.29 (0.71)	0.4302
Withdrawn/Depressed	54.09 (0.98)	52 (0.58)	0.0309
Somatic Complaints	55.83 (1.33)	55.75 (1.26)	0.4836
Social Problems	53.30 (1.17)	52.46 (0.69)	0.2614
Thought Problems	53.70 (1.26)	51.86 (0.50)	0.0765
Attention Problems	53.48 (0.90)	51.54 (0.61)	0.0356
Rule-Breaking Behaviour	53.26 (0.77)	50.32 (0.15)	0.0001
Aggressive Behaviour	52.57 (0.77)	51.5 (0.42)	0.1038
Internalizing Problems	51.74 (1.87)	49.07 (1.88)	0.1621
Externalizing Problems	48.09 (1.71)	43 (1.44)	0.0132
Total Problems	48.96 (1.89)	45.07 (1.53)	0.0563
DSM- Oriented scales for Problems			
Affective	52.30 (0.85)	51.29 (0.38)	0.1252
Anxiety	52.87 (0.79)	52.54 (0.77)	0.3827
Somatic	56.87 (1.30)	58.25 (1.39)	0.7603
Attention Deficit/ Hyperactivity	53.26 (0.82)	50.93 (0.37)	0.0041
Oppositional Defiant	53.39 (1.03)	53.54 (0.90)	0.4580
Conduct	52.35 (0.84)	50.25 (0.16)	0.0048
Obsessive- Compulsive Problems	53.48 (1.09)	52 (0.62)	0.1200
Post Traumatic Stress Problems	53.87 (1.19)	52.39 (0.73)	0.1392
Positive Qualities	46.48 (1.36)	50.96 (1.68)	0.0249

In entrambi i gruppi, i T-score non hanno superato i punti di *cut-off* clinici normativi ma il profilo YSR dei due gruppi differisce significativamente in molte scale. I soggetti HIV-positivi hanno punteggi significativamente più alti nelle tre scale empiricamente-basate: Ritiro/Depressione, Problemi di Attenzione e Comportamenti Trasgressivi. I punteggi più alti si rilevano anche nella scala dei “Problemi Esternalizzanti” quali Deficit di Attenzione e Iperattività e Problemi della Condotta.

D'altra parte, i sopravvissuti al trapianto mostrano punteggi più alti nelle Attività e nella scala “Qualità Positive”.

Il confronto tra i punteggi al questionario CBCL compilato dai genitori/*caregivers* sono riassunti nella Tabella 3.

Tab.3 Confronto fra i punteggi (T-scores) nella CBCL tra gli adolescenti HIV-positivi e gli adolescenti sopravvissuti al HSCT

CBCL problems Subscales	HIV- affected (mean, SD)	HSCT survivors (mean, SD)	p
Competence Scales			
Activities	36.14 (2.72)	38.45 (1.91)	0.2470
Social	47.73 (1.88)	41.70 (1.59)	0.0118
School	41.77 (2.23)	44.63 (1.68)	0.1628
Syndrome Scales			
Anxious/Depressed	59.65 (1.66)	57.57 (1.26)	0.1626
Withdrawn/Depressed	59.65 (1.36)	59.40 (1.27)	0.4506
Somatic Complaints	58.06 (1.80)	61.43 (1.19)	0.0557
Social Problems	57.35 (1.58)	56.70 (0.99)	0.3571
Thought Problems	55.59 (1.39)	56.57 (1.28)	0.3132
Attention Problems	58.47 (1.75)	56.17 (1.11)	0.1250
Rule-Breaking Behaviour	56.00 (1.41)	53.77 (0.85)	0.0778
Aggressive Behaviour	55.41 (1.37)	55.43 (1.13)	0.4953
Internalizing Problems	60.65 (1.48)	59.80 (1.30)	0.3411
Externalizing Problems	54.35 (1.73)	53.00 (1.39)	0.2767
Total problems	57.53 (1.59)	56.47 (1.24)	0.3017
DSM- Oriented scales for Problems			
Affective	58.24 (1.20)	58.70 (1.37)	0.4102
Anxiety	60.71 (1.84)	59.10 (1.29)	0.2346
Somatic	56.18 (1.55)	61.63 (1.16)	0.0036
Attention Deficit/ Hyperactivity	56.65 (1.27)	54.33 (0.81)	0.0577
Oppositional Defiant	54.65 (1.24)	55.50 (1.08)	0.3109
Conduct	55.18 (1.28)	53.33 (0.90)	0.1183
Sluggish Cognitive Tempo	58.71 (1.66)	57.47 (1.49)	0.2995
Obsessive- Compulsive Problems	56.71 (1.31)	56.03 (1.05)	0.3477

Anche in questo caso, tutti punteggi (T-score) sono inferiori al *cut-off* per la psicopatologia ma risultano significative differenze nelle scale riferite al DSM-IV per quanto riguarda il minore coinvolgimento nelle relazioni sociali e la presenza di lamentele somatiche nei soggetti sopravvissuti al trapianto rispetto ai soggetti HIV positivi.

4.4 Discussione

Il confronto trasversale tra i due gruppi dimostra che le due popolazioni pediatriche, accumulate da una storia di grave patologia e dal bisogno di seguire una terapia prolungata, presentano tuttavia profili psicologici differenti. Secondo i risultati allo YSR e alla CBCL compilata dai genitori/*caregivers* i due gruppi presentano aree di vulnerabilità differenti per decorso clinico e prognosi.

I pazienti HIV-positivi sono adolescenti in buone condizioni cliniche ma che presentano un rischio elevato di sviluppare un disturbo potenzialmente letale in caso di scarsa compliance o se la risposta ai farmaci non si mantiene buona. Presentano frequentemente condizioni socio-economiche problematiche (Bomba et al., 2010) e difficoltà nelle relazioni con i pari (Gadow et al., 2014). Questo potrebbe associarsi allo stigma collegato alla malattia (Nayar et al., 2014) ma anche alla qualità del funzionamento psicologico come emerge dallo YSR e dalla CBCL rappresentato dalla tendenza a presentare problematiche comportamentali. Tutti questi adolescenti sono nati da madre HIV-positiva con la quale vivono o dalla quale possono essere stati separati: la mancanza di un'adeguato supporto ambientale potrebbe influenzare il comportamento e spiegare per esempio il maggiore fallimento scolastico rispetto ai soggetti sopravvissuti al trapianto. Al contrario, i genitori/*caregivers* dei pazienti affetti da HIV riferiscono per i propri figli un impegno sociale migliore rispetto a quanto riferito dai genitori/*caregivers* dei soggetti sopravvissuti al trapianto. Le difficoltà nelle relazioni sociali, come riportato dagli adolescenti, potrebbero essere conseguenza diretta dello stigma e della discriminazione collegati alla malattia (Nayar et al., 2014) perché considerata letale e contagiosa.

I genitori dei soggetti HIV positivi riportano nella CBCL punteggi borderline nei Problemi Internalizzanti in accordo con quanto descritto nella letteratura (Bomba et al., 2010).

I soggetti sopravvissuti al trapianto rappresentano una popolazione di adolescenti sani che possono riportare sequele sul piano organico o psicologico rispetto alla condizione di base che ha portato al trapianto di cellule staminali emopoietiche. Hanno una storia di lunga ospedalizzazione, trattamenti invasivi e hanno vissuto un periodo di temporaneo isolamento sociale e familiare. Nella storia clinica le comunicazioni rispetto all'evoluzione e alla prognosi della malattia possono aver stimolato preoccupazioni e aspettative.

I profili YSR di questi adolescenti evidenziano la tendenza ad essere più impegnati in attività sociali rispetto ai soggetti HIV positivi; i punteggi nelle diverse scale sindromiche (problemi di ritiro/depressione, di attenzione, comportamento trasgressiva, problematiche di tipo esternalizzante, deficit di attenzione/iperattività, disturbi della condotta) sembrano essere significativamente inferiori a quelli rilevati nel gruppo HIV positivi. Questo dato potrebbe rappresentare una risposta adattativa, per i soggetti sopravvissuti al trapianto, nello svolgere attività prive di rischi per la salute, acquisita durante il periodo di malattia attiva o nei periodi di ricovero (Ness et al., 2005).

Quando le condizioni cliniche migliorano, i pazienti tornano alle loro attività precedenti, mostrando anche maggiore coinvolgimento. Secondo Vannatta et al. (1998), i pazienti sottoposti a trapianto possono essere cagionevoli e poco atletici; tuttavia nel nostro studio questa osservazione non sembra comportare la percezione di difficoltà sociali.

In contrasto con gli studi sui bambini o adulti sopravvissuti trattati con HSCT (Khan et al., 2007), i nostri dati non rivelano una elevata incidenza di psicopatologia. Questi risultati potrebbero dipendere dalla selezione del campione. Assumiamo che la nostra popolazione può avere sviluppato una sorta di funzionamento psicologico adattativo e protettivo (resilienza) per far fronte alla malattia primaria vissuta in età pediatrica.

I dati ottenuti dal YSR e la CBCL non superano il *cut-off* clinico, il che suggerisce che sia gli adolescenti sia i loro genitori/*caregivers* percepiscono una simile intensità rispetto alla condizione psicologica.

Gli adolescenti e i loro genitori/*caregivers* sembrano essere in contrasto per quanto riguarda la percezione dell'ingaggio in attività e nelle competenze sociali nel gruppo di adolescenti HIV positivi: i pazienti rivelano più difficoltà rispetto ai genitori/*caregivers*.

I genitori/*caregivers* dei soggetti sopravvissuti al trapianto descrivono maggiormente sintomi somatici rispetto al gruppo HIV, mentre i punteggi che si riferiscono ai Problemi Internalizzanti non raggiungono il *cut-off* clinico ma quello di "preoccupazione clinica".

La presenza di disturbi somatici nei sopravvissuti al trapianto potrebbe essere collegata alla lunga storia clinica e alla ridotta tolleranza al dolore sviluppata di conseguenza (Pederson et al., 2000). D'altra parte, anche se i sopravvissuti al trapianto potrebbero essere considerati liberi da malattia possono temere di avere ulteriori problemi di salute in base alla loro precedente esperienza traumatica (Ahomäki et al., 2015).

Entrambi i pazienti di questi gruppi vivono una sorta di “periodo traumatico” rappresentato dal periodo della comunicazione della diagnosi. La percezione della malattia potrebbe però essere diversa nei due gruppi: la maggior parte dei soggetti HIV-positivi non ha sperimentato la malattia attiva (Frunk-Brentano et al., 2016) e la loro situazione clinica è fisiologica; d’altro canto, i pazienti sopravvissuti al trapianto hanno vissuto invece un’interruzione della propria vita quotidiana determinata dalla malattia questa potrebbe essere quindi vissuta come un fattore esterno che ha un inizio e una fine. L’infezione da HIV rappresenta una malattia familiare trasmessa da madre a figlio: la trasmissione può rappresentare un legame, sostenuto dal segreto e questo segreto può mantenere una relazione stretta con il nucleo familiare d’origine sia a livello intrapsichico che relazionale interferendo con il percorso di separazione e individuazione che rappresenta un compito evolutivo fondamentale in adolescenza.

D’altro canto, come in altre condizioni croniche, la malattia deve essere integrata con le altre istanze per la definizione dell’identità adulta. Negli adolescenti con HIV sembra esserci una difficoltà di separazione e nella definizione della propria identità che si riflette nella difficoltà di rendersi autonomi e di sviluppare un positivo adattamento al contesto sociale. La relazione con i genitori che rappresenta uno dei principali fattori che determinano la resilienza (Frunk-Brentano et al., 2016) appare molto problematica perché implica l’elaborazione dell’esperienza del contagio sia per il paziente che per i suoi genitori.

Per quanto riguarda i soggetti sopravvissuti al trapianto, i vissuti collegati alla malattia sono probabilmente più egodistonici: la malattia non è parte del sé, ma piuttosto il nemico da combattere con l’alleanza dei genitori e dei medici. Lo stress psicologico è principalmente legato ai sintomi somatici, ma il miglioramento dovuto alle terapie permette un buon recupero e adattamento sociale e scolastico.

I punteggi nei due gruppi non hanno raggiunto il *cut-off* per la psicopatologia: non sono considerabili a rischio in generale, ma piuttosto per alcune misure isolate. Tuttavia, in accordo con Elkington et al. (2011), il confronto con i punteggi normativi dei coetanei sani (Vannatta et al., 1998) non tiene in considerazione le variabili socio-demografiche, limitando la possibilità di fare considerazioni più generali e confronti con altri gruppi di soggetti con patologia organica.

Il confronto tra due diverse popolazioni affette da patologie con stabilità a lungo termine permette di fare alcune considerazioni sulle caratteristiche ambientali e sociali.

Un indicatore di rischio psicopatologico basato sul confronto tra gruppi di bambini malati e bambini sani non guida verso approfondimenti specifici: a volte trascurati o sottovalutati. Per esemplificare, i sintomi di stress emotivo e di stress post-traumatico nei genitori/*caregivers* di bambini affetti da grave malattia e trattati con HSCT o bambini con infezione da HIV sono difficilmente confrontabili con lo scenario di famiglie che non hanno vissuto esperienze importanti di malattia nei propri figli.

Profili di vulnerabilità dovrebbero sempre essere inclusi come dati preliminari nel *follow-up* dei bambini con malattie croniche. Il ruolo di questi profili sarà chiarito nel contesto di una cura pediatrica integrata, che possa offrire un sostegno psicosociale per i pazienti e le famiglie disegnato sulle caratteristiche specifiche del bambino.

Una limitazione di questo studio è l'uso dei questionari come misure isolate, anche se nel contesto di una valutazione psicologica più ampia. Attualmente la letteratura propone molti test standardizzati per valutare lo stress emotivo, talvolta dispendiosi in termini di tempo, difficili da usare nel contesto clinico o focalizzati su elementi specifici della salute mentale. I questionari ASEBA hanno dimostrato di essere sensibili, brevi e facili da usare nella pratica clinica quotidiana.

Un secondo problema riguarda le ridotte dimensioni e l'eterogeneità dei campioni. Abbiamo confrontato popolazioni con tassi di incidenza relativamente bassi ma con una incidenza crescente. I campioni necessariamente comprendono diversi livelli di gravità. Questi gruppi di pazienti condividono un lungo periodo di trattamento ed una condizione rischio di attivazione della malattia o recidiva, questo può rappresentare una minaccia per l'integrità fisica e mettere a confronto con pensieri collegati alla morte.

4.5 Conclusioni

Gli adolescenti HIV positivi e gli adolescenti sopravvissuti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) presentano profili di vulnerabilità psicologica diversi. I pazienti con infezione da HIV presentano maggiori difficoltà sociali e problematiche comportamentali mentre i soggetti sopravvissuti a HSCT presentano maggiori sintomi somatici. Queste popolazioni condividono una lunga storia di malattia e, ad oggi, sopravvivono e raggiungono l'età adulta, per questo l'identificazione di profili di vulnerabilità psicosociale e comportamentale può guidare al miglioramento nella cura sia in acuto che in cronico.

5. Discussione generale

La pratica clinica, medica e psicologica, ci ha messo recentemente di fronte all'evidenza che la popolazione dei bambini e degli adolescenti con infezione da HIV che afferrisce ai centri specialistici sta progressivamente cambiando. Questo cambiamento ha a che fare soprattutto con l'evoluzione delle conoscenze sull'infezione e con la qualità della ricerca che ha sviluppato opzioni terapeutiche altamente efficaci che hanno permesso il transito dell'infezione da HIV dall'essere una patologia ad esito infausto all'essere una patologia di tipo cronico potenzialmente asintomatica. Altrettanto, l'evoluzione della ricerca nella prevenzione della trasmissione verticale *mother-to-child* ha permesso di avvicinare allo zero, il rischio della trasmissione del virus quando la madre, a conoscenza del proprio stato infettivo, assume regolarmente la terapia in corso di gravidanza e aderisce alla profilassi del neonato dopo il parto. Questi progressi dal punto di vista clinico permettono l'accesso dei bambini e degli adolescenti sieropositivi all'età adulta aprendo scenari di progettualità futura che possono integrare la condizione infettiva nell'ambito delle relazioni affettive e della genitorialità.

Quanto descritto risente tuttavia di fattori determinanti collegati al contesto geografico e socio-economico di appartenenza. Nei Paesi del sud del mondo, nell'Est Europa e nella regione asiatica l'HIV rappresenta ancora una infezione endemica, che compromette la sopravvivenza. Nei paesi sviluppati dell'Europa e del Nord America più del 95% dei soggetti infetti, al di sotto dei 15 anni, riceve una terapia antiretrovirale, in paesi a medio e basso reddito questa percentuale scende fino a meno del 15% (WHO, 2013). In quest'ottica l'HIV rimane comunque una malattia fortemente connaturata a contesti di svantaggio economico e socio-culturale e ciò probabilmente contribuisce a mantenere elevata la percezione dello stigma ad essa collegato.

In linea con quanto descritto dalla letteratura epidemiologica, i soggetti sieropositivi seguiti a Padova sono principalmente giovani adulti (età media 20 anni e 8 mesi) che nella quasi totalità dei casi ha acquisito l'infezione per via verticale (97%) e la cui causa di infezione nella madre è rappresentata dalla provenienza da area endemica (49%), da rapporti sessuali (8,9%), da problematiche collegate alla tossicodipendenza di uno dei genitori (23,1%) e da trasmissione orizzontale (18%).

I pre-adolescenti e gli adolescenti (12-17 anni) di questo gruppo, che hanno rappresentato l'oggetto delle linee di ricerca svolte durante il dottorato, sono prevalentemente ragazzi nati da madre sieropositiva in Italia o all'estero immigrati in

Italia con la propria famiglia d'origine oppure ragazzi che hanno perso i propri genitori naturali, in Italia o all'estero, e che sono stati adottati.

I cambiamenti a livello epidemiologico ci hanno portato a registrare cambiamenti anche nei bisogni assistenziali e psicosociali: il lavoro di accompagnamento alla morte evento che per molto tempo ha interessato tutte le famiglie di soggetti sieropositivi si sta trasformando in un lavoro di “accompagnamento alla vita” con l'obiettivo principale di transitare lo sviluppo infantile all'età adulta con una sufficiente integrazione della condizione di malattia nella propria identità.

Questo lavoro, con le famiglie di immigrati, implica l'accompagnamento psicosociale nella costruzione di una “nuova vita” attraverso il superamento della lacerazione identitaria rappresentata dall'esperienza migratoria per la quale la persona pur presente sul territorio può sentire di non appartenervi (Fabietti et al., 2012). Anche il lavoro con le famiglie adottive si snoda nella tessitura di legami tra il passato originario e l'attualità, passando attraverso l'elaborazione dell'abbandono, la creazione di un legame di appartenenza che includa anche la malattia, soprattutto nella mente dei genitori che non essendone direttamente coinvolti possono talvolta sottostimare l'impatto dell'infezione da HIV sulla qualità del vissuto intrapsichico e relazionale dei figli.

Tutti questi aspetti concorrono a complicare il già difficile processo di strutturazione dell'identità, compito evolutivo principale dell'adolescente e che prevede il confronto con problematiche già di per sé ad alto rischio psicopatologico (Marcelli, 1999).

Le linee di ricerca presentate hanno voluto cogliere alcuni di questi cambiamenti per approfondire i bisogni ma anche le potenzialità in termini di resilienza dei preadolescenti e adolescenti HIV positivi.

Il lavoro di ricerca che ho presentato ha preso avvio dall'esperienza di un trial clinico sulla valutazione della sicurezza in termini clinici, virologici e immunologici dell'interruzione di terapia antiretrovirale. Punto di partenza e riconoscimento della centralità della presa in carico pediatrica e infettivologica, intorno alla quale possono svilupparsi altre prospettive come quella psicologica, sociale ed educativa che offrono uno sguardo diverso sul paziente e sulla famiglia ma che ritrovano la loro funzione nel supporto rispetto alla condizione di malattia. Nell'ottica dell'integrazione multidisciplinare, lo studio Penta 11 ha previsto nel suo *follow-up* a lungo termine la valutazione degli effetti sulle funzioni neurocognitive e sulla percezione della qualità della vita. Lo studio delle differenze sulle funzioni neurocognitive e sulla percezione

della qualità della vita tra soggetti che hanno interrotto/proseguito la terapia non ha evidenziato differenze ma ha offerto l'opportunità di osservare una vulnerabilità cognitiva e psicosociale in una proporzione significativa di soggetti HIV positivi in età pediatrica. Questo risultato ha motivato l'approfondimento di queste aree nei soggetti seguiti a Padova: con focus sulle caratteristiche socio-familiari, cognitive, psicologiche e comportamentali.

Lo studio osservazionale svolto nel corso del triennio di dottorato ha evidenziando una vulnerabilità nella prestazione cognitiva che non sembra dipendere dalle caratteristiche dello stato infettivo attuale. La vulnerabilità cognitiva non sembra altresì associarsi alla condizione di soggetti stranieri, considerati come parametri di riferimento la competenza sul piano linguistico e comunicativo. Questa assenza di relazione e l'associazione invece con la qualità del funzionamento cognitivo dei soggetti con problematiche di adattamento, fa pensare all'interferenza di fattori psicologici o ambientali sul versante affettivo-relazionale. L'esperienza emotiva dei soggetti con infezione da HIV sembra complicata dalla presenza di sintomi di tipo ansioso e depressivo (sintomi internalizzanti) o sul versante della trasgressione delle regole e della messa in atto di comportamenti di rischio nella condotta e per la salute.

In generale, i soggetti HIV-positivi faticano a stabilire un buon adattamento e sperimentano il fallimento nelle attività extrafamiliari e nelle relazioni sociali in misura superiore ai loro coetanei sani ma anche rispetto a soggetti con una storia di patologia, se pur differente. Il confronto delle caratteristiche psicosociali con i soggetti sopravvissuti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) descritto come terza linea di ricerca del mio progetto di dottorato, suggerisce che gli adolescenti HIV-positivi sperimentano maggiore compromissione nel percorso scolastico, difficoltà nei rapporti sociali e mostrano una carenza nella percezione delle proprie qualità personali positive, in misura superiore rispetto ai sopravvissuti al trapianto.

Si tratta di adolescenti che sono nati da madre HIV positiva con la quale vivono o dalla quale possono essere stati separati: la mancanza di un'adeguato supporto o la presenza di problematiche nella storia familiare potrebbe interferire con la qualità dell'adattamento e spiegare, per esempio, il maggiore fallimento scolastico rispetto ai soggetti sopravvissuti al trapianto.

Le difficoltà nelle relazioni sociali, come riportato dagli adolescenti, potrebbero essere conseguenza diretta dello stigma e della discriminazione collegati alla malattia (Nayar et al., 2014) perché considerata letale e contagiosa.

La maggior parte dei soggetti HIV-positivi non hanno sperimentato la malattia attiva (Frunk-Brentano et al., 2016) e la loro situazione clinica è fisiologica; i pazienti sopravvissuti al trapianto hanno vissuto invece un'interruzione della propria vita quotidiana a causa della malattia che potrebbe essere vissuta come un fattore esterno, egodistonico che ha un inizio e una fine. L'infezione da HIV rappresenta invece una malattia familiare trasmessa da madre a figlio: il fatto che l'infezione sia condivisa da altri membri della famiglia può rappresentare un legame forte sostenuto dal segreto e questo segreto può mantenere una relazione stretta con il nucleo familiare d'origine sia a livello intrapsichico che relazionale interferendo con il percorso di separazione e individuazione compito evolutivo fondamentale in adolescenza.

D'altro canto, come in altre condizioni di malattia cronica la malattia deve essere integrata con le altre istanze per la definizione dell'identità adulta. Negli adolescenti con HIV sembra esserci una difficoltà di separazione e nella definizione della propria identità che si riflette nella difficoltà a rendersi autonomi e di sviluppare un positivo adattamento al contesto sociale. Il confronto tra due popolazioni di soggetti con una storia di diagnosi di patologia con rischio potenziale per la sopravvivenza ma con un quadro clinico stabile permette di fare considerazioni sulle circostanze ambientali e sociali che si pongono come fattori di rischio o protettivi. Gli indicatori di rischio psicopatologico possono rappresentare la base per lo sviluppo di nuove linee di ricerca specifiche. Questi profili di vulnerabilità dovrebbero sempre essere inclusi come dati preliminari nel *follow-up* dei bambini con malattie croniche mentre il loro ruolo può essere chiarito solo nel contesto di una presa in carico pediatrica e psicosociale integrata che auspichiamo possa essere portata avanti sia in un'ottica di ricerca sia nell'attività assistenziale.

6. Conclusioni

Il bilancio complessivo dell'approfondimento sulle caratteristiche della popolazione dei soggetti HIV-positivi in età pediatrica offre un panorama di grande speranza per il futuro. L'evoluzione nella conoscenza del virus e i progressi raggiunti nelle cure offrono l'opportunità agli adolescenti con infezione da HIV di accedere all'età adulta con una qualità della vita paragonabile a quella di soggetti sani. Questi progressi nella cura hanno determinato la progressiva diminuzione anche dei disturbi neurocognitivi e dei disturbi psichiatrici HIV-correlati. La possibilità di ricevere una diagnosi tempestiva, l'opportunità di ricevere cure in centri specialistici così come l'accessibilità ai farmaci sono quindi fattori determinanti per la sopravvivenza e la qualità dello sviluppo e che inevitabilmente portano a riflettere sul diritto alla salute e sulle disparità che caratterizzano i differenti sistemi sociali e sanitari a livello globale.

Anche nei preadolescenti e adolescenti coinvolti nel progetto non si sono evidenziate una comorbilità psichiatrica o disabilità cognitiva, significative. Si è evidenziata piuttosto una vulnerabilità sia nel funzionamento cognitivo che affettivo-relazionale che non sembra dipendere direttamente dalle caratteristiche dello stato infettivo. Altrettanto si è registrata una compromissione nella strutturazione di attività e relazioni esterne all'ambiente familiare. In generale, questi dati fanno pensare a ragazzi che nell'affacciarsi alla giovane età adulta potrebbero avere difficoltà nell'articolare un proprio progetto di vita sul piano scolastico o professionale ma anche emotivo e relazionale. La condizione di sieropositività sembra implicata in questa difficoltà. La scarsa responsività alle proposte dello studio mostrata dai genitori/*caregivers* fa pensare ad uno scarso supporto da parte delle figure di riferimento primarie. Il compito dell'équipe multidisciplinare, pediatrica e psicosociale, alla luce di queste evidenze dovrebbe quindi contemplare l'accompagnamento nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta valutando i bisogni ma anche favorendo la progressiva autonomia. Questo può realizzarsi con l'integrazione di nuovi dispositivi per la presa in carico finalizzati soprattutto a sostenere la resilienza e il senso di autoefficacia con ripercussioni sulla consapevolezza di sé, della propria condizione di malattia e quindi anche sulla *compliance* alle cure.

BIBLIOGRAFIA

- Achenbach, T. M. & McConaughy, S. H. (1997). Empirically based assessment of child & adolescent psychopathology (2nd ed.). Thousand Oaks. CA: Sage.
- Achenbach, T. M. & Rescorla, L. A. (2001). Manual for the ASEBA School-Age Forms and Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families.
- Ananworanich, J., Melvin, D., Amador, J. T., Childs, T., Medin, G., Boscolo, V., ... & PENTA 11 Study Group. (2016). Neurocognition and quality of life after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruption. *Aids*, 30(7), 1075-1081.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., ... & Gisslén, M. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799.
- Ahomäki, R., Gunn, M. E., Madanat Harjuoja, L. M., M - atomäki, J., Malila, N., & Lähteenmäki, P. M. (2015). Late psychiatric morbidity in survivors of cancer at a young age: A nationwide registry based study. *International journal of cancer*, 137(1), 183-192. DOI: 10.1002/ijc.29371.
- Burack G., Gaur S., Marone R., Petrova A. (2010). Adherence to antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus (HIV-1). *Journal of Paediatric nursing* 25(6), 500-4.
- Bing, E. G., Burnam, M. A., Longshore, D., Fleishman, J. A., Sherbourne, C. D., London, A. S., ... & Morton, S. C. (2001). Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Archives of general psychiatry*, 58(8), 721-728.
- Bingen, K., Schroedl, R. L., Anderson, L., Schmidt, D., Hoag, J., Christiansen, H., & Kupst, M. J. (2012). A multimethod assessment of psychosocial functioning and late effects in survivors of childhood cancer and hematopoietic cell transplant. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 34(1), 22-28. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182281f8e.
- Birkhead, G. S., Pulver, W. P., Warren, B. L., Hackel, S., Rodríguez, D., & Smith, L. (2010). Acquiring human immunodeficiency virus during pregnancy and mother-to-child transmission in New York: 2002–2006. *Obstetrics & Gynecology*, 115(6), 1247-1255.
- Boer, K., England, K., Godfried, M. H., & Thorne, C. (2010). Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV medicine*, 11(6), 368-378.
- Bomba, M., Nacinovich, R., Oggiano, S., Cassani, M., Baushi, L., Bertulli, C., ... & Badolato, R. (2010). Poor health-related quality of life and abnormal psychosocial

adjustment in Italian children with perinatal HIV infection receiving highly active antiretroviral treatment. *AIDS care*, 22(7), 858-865.

- Bunupuradah, T., Kosalaraksa, P., Vibol, U., Hansudewechakul, R., Sophonphan, J., Kanjanavanit, S., ... & Ananworanich, J. (2013). Impact of antiretroviral therapy on quality of life in HIV-infected Southeast Asian children in the PREDICT study. *AIDS patient care and STDs*, 27(11), 596-603.

- Castro H., Judd A., Gibb DM., Butler K., Lodwik RK., van SA., et al. (2011). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*, 377, 1580-7.

- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Castro, K. G., Ward, J. W., Slutsker, L., Buehler, J. W., Jaffe, H. W., Berkelman, R. L., & Curran, J. W. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, 41(RR-17), 1-19.

- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fleming, P. L., Ward, J. W., Janssen, R. S., De Cock, K. M., Valdiserri, R. O., Gayle, H. D., ... & Posid, J. M. (1999). Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep*, 48(RR-13), 1-28.

- Chang, G., Ratichek, S. J., Recklitis, C., Syrjala, K., Patel, S. K., Harris, L., ... & Parsons, S. K. (2012). Children's psychological distress during pediatric HSCT: Parent and child perspectives. *Pediatric blood & cancer*, 58(2), 289-296. DOI: 10.1002/pbc.23185.

- Chiriboga, C. A., Fleishman, S., Champion, S., Gaye-Robinson, L., & Abrams, E. J. (2005). Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *The Journal of pediatrics*, 146(3), 402-407.

- Churchill, M., & Nath, A. (2013). Where does HIV hide? A focus on the central nervous system. *Current opinion in HIV and AIDS*, 8(3), 165-169.

- Eckerle, J. K., Howard, C. R., & John, C. C. (2013). Infections in internationally adopted children. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 487-505. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.010.

- De Groot, A., Koot, H. M., & Verhulst, F. C. (1994). Cross-cultural generalizability of the Child Behavior Checklist cross-informant syndromes. *Psychological assessment*, 6(3), 225.

- Fabietti U., Malighetti, R., Matera, V. (2012). *Dal tribale al globale. Introduzione all'antropologia*. Milano, Mondadori.

- Ebesutani, C., Bernstein, A., Martinez, J. I., Chorpita, B. F., & Weisz, J. R. (2011). The Youth Self Report: Applicability and validity across younger and older youths. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40(2), 338-346.

- Eckerle, J. K., Howard, C. R., & John, C. C. (2013). Infections in internationally adopted children. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 487-505. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.010.
- Elkington, K. S., Robbins, R. N., Bauermeister, J. A., Abrams, E. J., McKay, M., & Mellins, C. A. (2011). Mental health in youth infected with and affected by HIV: the role of caregiver HIV. *Journal of pediatric psychology*, 36(3), 360-373. DOI: 10.1093/jpepsy/jsq094.
- Essig, S., Li, Q., Chen, Y., Hitzler, J., Leisenring, W., Greenberg, M., ... & Neglia, J. P. (2014). Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The lancet oncology*, 15(8), 841-851. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7.
- European Centre for Disease Control (2015). HIV/AIDS surveillance in Europe.
- Fara G., L' inibizione intellettiva. L'intelligenza che fallisce a scuola. Editrice Liviana 1989.
- Foster, C., Judd, A., Tookey, P., Tudor-Williams, G., Dunn, D., Shingadia, D., ... & Lyall, H. (2009). Young people in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV: the pediatric legacy for adult services. *AIDS patient care and STDs*, 23(3), 159-166. DOI: 10.1089/apc.2008.0153
- Frigerio, A., Vanzin, L., Pastore, V., Nobile, M., Giorda, R., Marino, C., ... & Lenti, C. (2006). The Italian preadolescent mental health project (PrISMA): rationale and methods. *International journal of methods in psychiatric research*, 15(1), 22-35.
- Funck-Brentano, I., Assoumou, L., Veber, F., Moshous, D., Frange, P., & Blanche, S. (2016). Resilience and life expectations of perinatally HIV-infected adolescents in France. *Open AIDS J.* 9(10), 209-224. DOI: 10.2174/1874613601610010209
- Gadow, K. D., Angelidou, K., Chernoff, M., Williams, P. L., Heston, J., Hodge, J., & Nachman, S. (2012). Longitudinal study of emerging mental health concerns in youth perinatally infected with HIV and peer comparisons. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 33(6), 456. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31825b8482
- Gadow, K. D., Chernoff, M., Williams, P. L., Brouwers, P., Morse, E., Heston, J., ... Nachman, S. (2010). Co-occurring psychiatric symptoms in children perinatally infected with HIV and peer comparison sample. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(2), 116. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181cdaa20.
- Giacomet, V., Fabiano, V., & Zuccotti, G. V. (2014). HIV in età pediatrica: cosa è cambiato 30 anni dopo. *Pediatria, Neuropsichiatria Infantile e Neurologia Pediatrica. Problemi attuali di assistenza e ricerca*, 26.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*, 2(10), 861-863.

- Hamidah, A., Sham Marina, M., Tamil, A. M., Loh, C., Zarina, L. A., Jamal, R., ... & Ratnam, V. C. (2014). Parental reports of behavioural outcome among paediatric leukaemia survivors in Malaysia: a single institution experience. *Tropical Medicine & International Health*, 19(10), 1177-1184. DOI: 10.1111/tmi.12358.
- Holmbeck, G. N., Thill, A. W., Bachanas, P., Garber, J., Miller, K. B., Abad, M., ... & Mennuti-Washburn, J. E. (2008). Evidence-based assessment in pediatric psychology: Measures of psychosocial adjustment and psychopathology. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(9), 958-980.
- ISS, Istituto Superiore della Sanità. Not Ist Super Sanità 2015;28(9, Suppl. 1):3-47
- ISS, Istituto Superiore della Sanità. Not Ist Super Sanità 2016;29(9, Suppl. 1):3-51
- Ivanova, M. Y., Achenbach, T. M., Dumenci, L., Rescorla, L. A., Almqvist, F., Weintraub, S., ... & Döpfner, M. (2007). Testing the 8-syndrome structure of the child behavior checklist in 30 societies. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 36(3), 405-417.
- Jeremy, R. J., Kim, S., Nozyce, M., Nachman, S., McIntosh, K., Pelton, S. I., ... & Stanley, K. (2005). Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children. *Pediatrics*, 115(2), 380-387.
- Khan, A. G., Irfan, M., Shamsi, T. S., & Hussain, M. (2007). Psychiatric disorders in bone marrow transplant patients. *J Coll Physicians Surg Pak*, 17(2), 98-100. DOI: 02.2007/JCPSP.98100
- Klein, N., Palma, P., Luzuriaga, K., Pahwa, S., Nastouli, E., Gibb, D. M., ... & Calvez, V. (2015). Early antiretroviral therapy in children perinatally infected with HIV: a unique opportunity to implement immunotherapeutic approaches to prolong viral remission. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(9), 1108-1114.
- Laanani, M., Ghosn, J., Essat, A., Melard, A., Seng, R., Gousset, M., ... & Meyer, L. (2015). Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO Cohort Study Group. Impact of the timing of initiation of antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection on the decay of cell-associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis*, 60(11), 1715-1721.
- Laughton, B., Cornell, M., Boivin, M., & Van Rie, A. (2013). Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *Journal of the International AIDS Society*, 16(1).
- Legardy-Williams, J. K., Jamieson, D. J., & Read, J. S. (2010). Prevention of mother-to-child transmission of HIV: the role of cesarean delivery. *Clinics in perinatology*, 37(4), 777-785.
- Leung, P. W., Kwong, S. L., Tang, C. P., Ho, T. P., Hung, S. F., Lee, C. C., ... & Liu, W. S. (2006). Test-retest reliability and criterion validity of the Chinese version of CBCL, TRF, and YSR. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(9), 970-973.

- Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (2015).
- www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf. Accessed March 21, 2017
- Llorente, A. M., Brouwers, P., Leighty, R., Malee, K., Smith, R., Harris, L., ... & Chase, C. (2014). An analysis of select emerging executive skills in perinatally HIV-1-infected children. *Applied Neuropsychology: Child*, 3(1), 10-25.
- Loutherenoo O., Oberdorfer P., Sirisanthana V., (2014). Psychosocial functioning in adolescents with perinatal infection receiving active antiretroviral therapy. *J Int Provid AIDS Care* Mar-Apr; 13(2): 178-83.
- Li M., Betancourt T., Eustache E., Oswald C., Louis E., Mukherjee J., Surkan PJ., Smith Fawzi MC. (2015). Risk and protective factors for internalizing and externalizing outcomes among HIV-affected youth in Haiti. *J AIDS care*; 27(8):995-9. DOI: 10.1080/09540121.2015.1020751.
- Marcelli D., (1999), Il bambino e il mondo medico, in "Psicopatologia del bambino" Guareschi Cazzullo eds, Masson publ, Milano, 1984. Ultima edizione, 1999: 475-485
- McCaffrey, C. N. (2006). Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer. *Journal of Pediatric Nursing*, 21(1), 59-66. DOI: 10.1016/j.pedn.2005.07.003.
- Mellins, C. A., & Malee, K. M. (2013). Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc*, 18(16), 18593. DOI: 10.7448/IAS.16.1.18593.
- Michel, G., Rebholz, C. E., von der Weid, N. X., Bergstraesser, E., & Kuehni, C. E. (2010). Psychological distress in adult survivors of childhood cancer: the Swiss Childhood Cancer Survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(10), 1740-1748. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4534.
- Nachman, S., Chernoff, M., Williams, P., Hodge, J., Heston, J., & Gadow, K. D. (2012). Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 528-535.
- Nakamura, B. J., Ebesutani, C., Bernstein, A., & Chorpita, B. F. (2009). A psychometric analysis of the child behavior checklist DSM-oriented scales. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 31(3), 178-189. DOI: 10.1007/s10862-008-9119-8.
- Nayar, U. S., Stangl, A. L., De Zaldondo, B., & Brady, L. M. (2014). Reducing stigma and discrimination to improve child health and survival in low-and middle-income countries: promising approaches and implications for future research. *Journal of health communication*, 19(1), 142-163. DOI: 10.1080/10810730.2014.930213.

- Nelson, A. S., Ashton, L. J., Vajdic, C. M., Le Marsney, R. E., Daniels, B., Nivison-Smith, I., ... & O'brien, T. A. (2015). Second cancers and late mortality in Australian children treated by allogeneic HSCT for haematological malignancy. *Leukemia*, 29(2), 441-447. DOI: 10.1038/leu.2014.203.
- Ness, K. K., Bhatia, S., Baker, K. S., Francisco, L., Carter, A., Forman, S. J., ... & Gurney, J. G. (2005). Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation: the bone marrow transplant survivor study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 159(8), 706-713. DOI: 10.1001/archpedi.159.8.706.
- Nielsen-Saines, K., Watts, D. H., Veloso, V. G., Bryson, Y. J., Joao, E. C., Pilotto, J. H., ... & Kreitchmann, R. (2012). Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *New england Journal of medicine*, 366(25), 2368-2379.
- Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... & Gennery, A. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, 51(6), 786-792. DOI: 10.1038/bmt.2016.20.
- Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... & Gennery, A. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone marrow transplantation*, 50(4), 476-482. DOI: 10.1038/bmt.2014.312.
- Passweg, J. R., Baldomero, H., Peters, C., Gaspar, H. B., Cesaro, S., Dreger, P., ... & Halter, J. (2014). Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone marrow transplantation*, 49(6), 744-750. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.
- Pederson, C., Parran, L., & Harbaugh, B. (2000). Children's perceptions of pain during 3 weeks of bone marrow transplant experience. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 17(1), 22-32.
- Pinnetti, C., Libertone, F., Balestra, P., et al. (2015) Declining Prevalence of HIV-Associated Neurocognitive Disorders in More Recent Years. CROII. February 22-25. Boston, MA, USA.
- Puthanakit, T., et al., Poor cognitive functioning of school-aged children in thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*, 2010. 24(3): p. 141-6.
- PLATO II, Pursuing Later Treatment Options II. Project team for the COHERE, Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe. Castro, H., Judd, A., Gibb, D. M., Butler, K., Lodwick, R. K., et al (2011). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 377(9777), 1580-1587.

- Roid, G. H., & Miller, L. J. (2011). *Leiter International Performance Scale-Revised (Leiter-R)*. Madrid: Psymtec.
- Schechter, T., Pole, J. D., Darmawikarta, D., Doyle, J., Ali, M., Egeler, M., ... & Nathan, P. C. (2013). Late mortality after hematopoietic SCT for a childhood malignancy. *Bone marrow transplantation*, 48(10), 1291-1295. DOI: 10.1038/bmt.2013.64.
- Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., ... & Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649-3656. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2486.
- Seitz, D. C., Besier, T., Debatin, K. M., Grabow, D., Dieluweit, U., Hinz, A., ... & Goldbeck, L. (2010). Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. *European Journal of cancer*, 46(9), 1596-1606. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.001.
- Shanbhag, M. C., Rutstein, R. M., Zaoutis, T., Zhao, H., Chao, D., & Radcliffe, J. (2005). Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 159(7), 651-656.
- Simon, V., Ho, D. D., & Karim, Q. A. (2006). HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*, 368(9534), 489-504.
- Smith, R., Chernoff, M., Williams, P. L., Malee, K. M., Sirois, P. A., Kammerer, B., ... & Garvie, P. (2012). Impact of human immunodeficiency virus severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(6).
- Smith, R., Malee, K., Leighty, R., Brouwers, P., Mellins, C., Hittelman, J., ... & Blasini, I. (2006). Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. *Pediatrics*, 117(3), 851-862.
- SIP, Società Italiana di Pediatria. Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. Report, 2012.
- Sopena, S., Evangelini, M., Dodge, J., & Melvin, D. (2010). Coping and psychological adjustment in adolescents with vertically acquired HIV. *AIDS Care*, 22(10), 1252-1258. DOI: 10.1080/09540121003668110.
- Townsend, C. L., Cortina-Borja, M., Peckham, C. S., de Ruiter, A., Lyall, H., & Tookey, P. A. (2008). Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *Aids*, 22(8), 973-981.
- Valdes-Stauber, J., Vietz, E., & Kilian, R. (2013). The impact of clinical conditions and social factors on the psychological distress of cancer patients: an explorative study at a

consultation and liaison service in a rural general hospital. *BMC psychiatry*, 13(1), 226. DOI: 10.1186/1471-244X-13-226.

- Van Dyke RB., Lee S., Jhonson GM., Wiznia A., Mohan K., Stanley K., Morse EV., Krogstad PA., Nachman S. (2002). Reported adherence as a determinant of response to highly antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 109(4)e61.

- Vannatta, K., Zeller, M., Noll, R. B., & Koontz, K. (1998). Social functioning of children surviving bone marrow transplantation. *Journal of Pediatric Psychology*, 23(3), 169-178.

- Van Rie, A., et al., Neurodevelopmental trajectory of HIV-infected children accessing care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52(5): p. 636-42.

- Vrijens B., Goetghebeur E., de KE, Rode R., Mayer S., Urquhart J. (2005) Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients. *Statistics in medicine*. 224(17), 2719-31

- Varni, J. W., Seid, M., & Rode, C. A. (1999). The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*, 37(2), 126-139.

- Walker, S. Y., Pierre, R. B., Christie, C. D. & Chang, S. M. (2013). Neurocognitive function in HIV-positive children in a developing country. *Int J Infect Dis*. 2013 Oct;17(10):e862-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.02.014. Epub 2013 Apr 4.

- Whitehead, N., Potterton, J., & Coovadia, A. (2014). The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS care*, 26(4), 497-504.

- WHO, World Health Organization (2007). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children.

- WHO, World Health Organization (2013). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.

- WHO, World Health Organization (2015). Global summary of the HIV/AIDS epidemic.

- Wechsler, D. (2014). Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS–IV).

- Wechsler, D. (2003). *Wechsler intelligence scale for children-WISC-IV*. Psychological Corporation.

- Wilhelmsson, M., Vatanen, A., Borgström, B., Gustafsson, B., Taskinen, M., Saarinen-Pihkala, U. M., ... & Jahnukainen, K. (2015). Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT—two decades of longitudinal follow-up. *Bone marrow transplantation*, 50(6), 850-857.

- Williams, P. L., Leister, E., Chernoff, M., Nachman, S., Morse, E., Di Poalo, V., & Gadow, K. D. (2010). Substance use and its association with psychiatric symptoms in perinatally HIV-infected and HIV-affected adolescents. *AIDS and Behavior*, *14*(5), 1072-1082. DOI: 10.1007/s10461-010-9782-0.

- Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C., Recklitis, C., Armstrong, G., ... & Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *17*(2), 435-446. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2541.

ABBREVIAZIONI

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART - Antiretroviral Therapy
CBCL - Child Behaviour Checklist
CT -continuous antiretroviral treatment
DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
HAART - High Activity Antiretroviral Therapy
HAND - HIV associated neurocognitive disorders
HIV - Human Immunodeficiency Virus
HRQL - Health-related Quality of Life
HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation
NNRTI - Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PENTA – Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PGL - Persistent Generalized Lymphadenopathy
PI - Protease Inhibitor
PTI - Partial Treatment Interruption
PTSD -Post Traumatic Stress Disorder
QoL - Quality of Life,
QoV - Qualità della Vita
YSR - Youth Self Report

APPENDICE 1



Modulo di registrazione della batteria VR

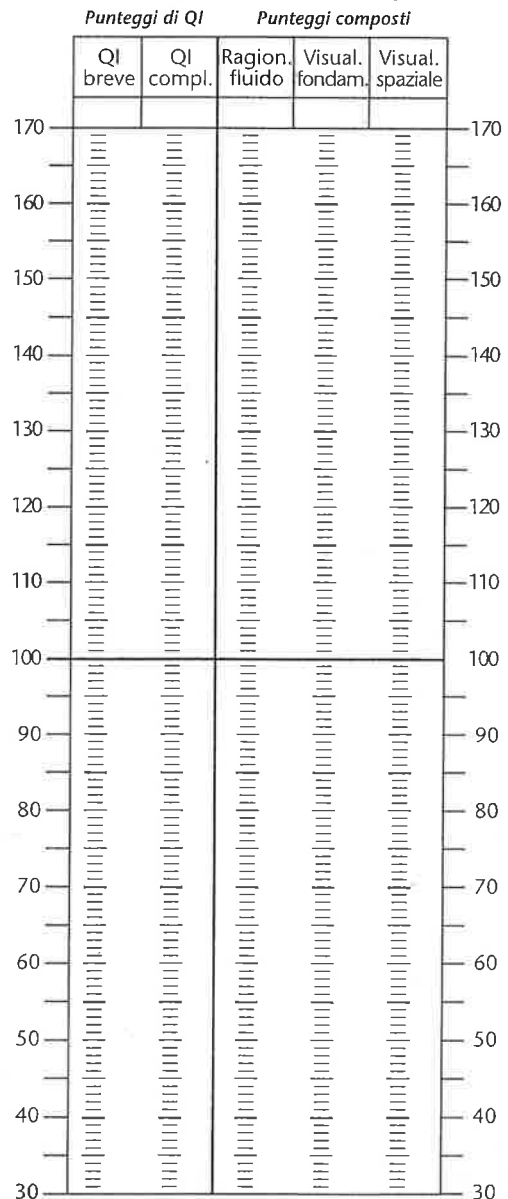
Nome _____ Sesso _____
 Scuola _____ Classe _____
 Cecità ai colori Sì No Altri problemi della vista Sì No
 Esaminatore _____

	Anno	Mese	Giorno
Data del test			
Data di nascita			
Età			

Visualizzazione e Ragionamento			Tutte le età		2-5 anni		11-20 anni	6-20 anni
Subtest	Punt. grezzi	Punt. ponder.	Ragion. fluido	QI breve	Visual. fondam.	QI compl.	Visual. spaziale	QI compl.
FG								
DA								
FC								
M								
SO								
RP			① ②					
PC								
C								
PF								
FR								
Somma dei punteggi ponderati			Ragion. fluido	QI breve	Visual. fondam.	QI compl.	Visual. spaziale	QI compl.
			Tutte le età		2-5 anni		11-20 anni	6-20 anni
			D1	D2	D3	D4	D5	D4

	Somma p. ponder.	QI/Punt. composto	Percent.	Intervallo di fiducia %
Ragion. fluido				—
QI breve				—
Visual. fondam.				—
Visual. spaziale				—
QI completo				—

Profilo dei punt. QI/punt. composti



*Annotate il punteggio ponderato di RP due volte in questa area.

Profilo dei punteggi dei subtest

	Ragionam.		Visualizzazione					Spaziale			
	SO	RP	FG	FC	M	PC	C	DA	PF	FR	
19	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	19
18	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	18
17	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	17
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	16
15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	15
14	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	14
13	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	13
12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	12
11	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	11
10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	10
9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	9
8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	8
7	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	7
6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	6
5	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	5
4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	4
3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	3
2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	2
1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	1

Matching (M)

Età: 2-10 anni

Regola dello stop: 5 errori

Materiali: leggio 2; cartoncini M;
forme in spugna

Scoring: 1 punto per ogni risposta corretta

Partenza
2-5 anni

Partenza
6-10 anni

Item	Descrizione/suggerim.	Cerchiare le risposte corrette							Punt.
		S Esaminatore D							
		1	2	3	4	5	6	7	
M 1 (IA) (S)	Cerchio giallo						B	G	
M 2 (IA) (S)	Quadrati colorati						B	G	R
M 3 (S)	Triang., quadrato e cerchio						△	□	○
M 4 (IA) (S)	Colore e forma						G	B	R
							△	□	○
							B	C	A
M 5 (IA) (IA)	Tre quadrati						C	B	A
M 6	Sedia, elefante, bambola				A	C	-	B	
M 7	Ottagono, croce, stella			C	-	B	A	-	
M 8	Sei forme		-	B	-	C	A	-	
M 9	Punti gialli		-	C	B	-	A	-	
M 10	Verticali e diagonali		C	-	B	-	A	-	
M 11	Atomi ±		C	-	A	B	-	-	
M 12	Antenna		C	-	B	-	-	A	

Punteggio grezzo di M (massimo = 35) →

Sequential Order (SO)

Sequential Order (SO)

Età: 2-20 anni

Regola dello stop: 7 errori

Materiali: leggio 2; cartoncini SO;
forme in spugna

Scoring: 1 punto per ogni risposta corretta

Partenza
2-5 anni

Partenza
6-10 anni

Partenza
11-20 anni

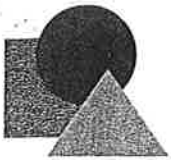
Item	Descrizione/suggerim.	Cerchiare le risposte corrette							Punt.
		S Esaminatore D							
		1	2	3	4	5	6	7	
SO 1 (IA) (S)	Tre triangoli rossi	-	G	-	M	-	P	-	
SO 2 (IA)	Tre quadrati blu					A	-	-	
SO 3 (IA)	Piccolo gatto					A	-	-	
SO 4	Cerchi				A	B	-	-	
SO 5 (IA)	Ombra nel quadrato			B	A	-	-	-	
SO 6	Sole e nuvola	-	B	C	A	-	-	-	
SO 7	Cerchi concentrici	[E]	-	C	A	F	B	D	-
SO 8	Raggi del sole	[C]	-	F	A	B	E	D	-
SO 9	Porzioni circolari	[B]	-	D	F	C	E	A	-
SO 10	Labirinto	[A]	C	E	B	D	F	-	-
SO 11	Due linee in movim.	[D]	B	C	A	E	F	-	-
SO 12	Quadrati e cerchi	[F]	C	D	B	E	A	-	-
SO 13	Lati e spazi	[C]	B	F	E	A	D	-	-

Punteggio grezzo di SO (massimo = 47) →

(IA) = Questo può essere un item di addestramento o di prova.

(S) = In questo item vengono usate le forme in spugna.

*[] = Le lettere all'interno delle parentesi mostrano i cartoncini di risposta che in questo item sono distrattori.



Istruzioni. Cerchiate un solo numero in corrispondenza del comportamento che il soggetto manifesta durante la valutazione.

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempre

A. ATTENZIONE

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | È attento ai dettagli presenti nei compiti |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Sta attento durante le istruzioni e le dimostrazioni |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È attento, interessato ai particolari; non distratto |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Mantiene la concentrazione; disposto a cimentarsi in compiti ripetitivi |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Rimane sul compito con rinforzo minimo |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È interessato al compito che sta svolgendo più che a cominciare il successivo |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Ricorda le informazioni; non dimentica i dettagli degli item di addestramento |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Si focalizza sul compito; ad esempio, non si distrae durante l' <i>assessment</i> |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Mantiene l'attenzione al compito nonostante i rumori e gli stimoli visivi esterni |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Persiste; nessuna sensazione fisica interferisce con la prestazione |

A. Attenzione – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempre

B. ORGANIZZAZIONE/CONTROLLO DEGLI IMPULSI

- | | | | | |
|---|---|---|---|--|
| 0 | 1 | 2 | 3 | Pensa e pianifica prima di iniziare |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Avverte/chiede se non comprende le istruzioni/le procedure |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Svolge le attività in modo efficiente; è organizzato |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Inibisce le verbalizzazioni in modo appropriato; non parla "a vanvera" |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Lascia finire l'esaminatore prima di iniziare il compito, non interrompe |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Si trattiene dal toccare indiscriminatamente i materiali del test |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Completa autonomamente le attività senza bisogno di essere costantemente guidato |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Inizia i compiti in modo indipendente; non necessita di ulteriore aiuto per iniziare |

B. Organizzazione/Controllo degli impulsi – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempre

C. LIVELLO DI ATTIVITÀ

- | | | | | |
|---|---|---|---|--|
| 0 | 1 | 2 | 3 | Si concentra senza giocherellare, agitarsi o fissare altrove |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Rimane al proprio posto in modo appropriato durante il test; non si alza, non apre gli armadietti, non afferra oggetti |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Mantiene un appropriato livello di attività; non aumenta i movimenti quando svanisce il fattore di novità del compito o tra un subtest e l'altro |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Ha bisogno di un rinforzo minimo per rimanere seduto in modo tranquillo |

C. Livello di attività – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempre

D. SOCIEVOLEZZA

- | | | | | |
|---|---|---|---|--|
| 0 | 1 | 2 | 3 | Interagisce positivamente; non è litigioso, lamentoso o sarcastico |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È attento ed interattivo, non chiuso |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Collabora; accondiscende alle richieste dell'esaminatore |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È amichevole; non ostile, arrabbiato o provocatorio |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Ha rispetto di oggetti e materiali; non è disattento o distruttivo |

D. Socievolezza – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempre

E. ENERGIA E SENTIMENTI

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | Si compiace dei risultati che ottiene e dei compiti che padroneggia |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Energico; stanchezza appropriata all'età durante il test; non apatico |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Fa affermazioni positive o neutrali rispetto alla prestazione |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È fiducioso; non si rimprovera né ha sensi di colpa |
| 0 | 1 | 2 | 3 | È felice e contento di sé; non appare melanconico o triste |
| 0 | 1 | 2 | 3 | Reagisce con un'appropriata gamma ed intensità di emozioni |

E. Energia e sentimenti – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempr

F. UMORE E REGOLAZIONE

- 0 1 2 3 Modula i pensieri; non è sopraffatto da idee non correlate
- 0 1 2 3 Non dà risposte bizzarre o incongrue
- 0 1 2 3 È realistico; non si autoesalta né è eccessivamente presuntuoso
- 0 1 2 3 Ha un temperamento stabile; non mostra sbalzi d'umore
- 0 1 2 3 È regolato; non è ipereccitato né iperreattivo
- 0 1 2 3 Ha comportamenti normali (ad esempio: non si ginnilla con gli oggetti, non si attorciglia i capelli, non giocherella in modo eccessivo con anelli ed orecchini)

F. Umore e regolazione – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempr

G. ANSIA

- 0 1 2 3 È sicuro di sé; non apprensivo o preoccupato durante il test
- 0 1 2 3 È composto; non è oppresso né spaventato
- 0 1 2 3 Affronta il compito adeguatamente; non in modo ossessivo o compulsivo circa i dettagli
- 0 1 2 3 È calmo; non agitato né impaurito durante il test
- 0 1 2 3 Persiste anche con compiti difficili; riconosce appropriatamente i propri limiti
- 0 1 2 3 È tollerante; non irritato né infastidito dai compiti del test

G. Ansia – Punteggio grezzo

Raramente/mai
Qualche volta
Spesso
Di solito/sempr

H. REATTIVITÀ SENSORIALE

- 0 1 2 3 Ha reazioni normali ai rumori esterni, non è ipersensibile ai suoni
- 0 1 2 3 Si concentra; non viene distratto da stimoli visivi
- 0 1 2 3 Si adatta alle pause tra un compito e l'altro
- 0 1 2 3 Modula e regola il proprio livello di *arousal*

H. Reattività sensoriale – Punteggio grezzo

COMPORTEMENTI GRAVI

(Segnate le caselle solo se la relativa affermazione si può applicare al soggetto)

- Comportamenti stereotipati, perseverativi o prossimi all'autismo
- Comunicazioni o preoccupazioni bizzarre
- Verbalizzazioni o suoni strani
- Comunicazione non verbale deteriorata, ad esempio nessun contatto visivo
- Processi di pensiero eccentrici, illogici e digressivi
- Comunicazione di deliri ed allucinazioni
- Paranoia; manie di persecuzione

ALTRI COMMENTI

PUNTEGGI SEZIONI A-D

		Si veda Appendice C2	
		P. grezzo	P. ponderato
A. Attenzione	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
B. Organizzazione/ Controllo degli impulsi	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
C. Livello di attività	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
D. Socievolezza	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
Cognitivo/ Sociale	Punteggio composto grezzo: <input type="text"/>		
Si veda App. E2	Punteggio composto standard: <input type="text"/>		

Istruzioni
Sommate i punteggi grezzi delle sezioni dalla A alla D per trovare il punteggio composto grezzo. Fate riferimento all'Appendice E2 per convertire il punteggio composto grezzo in punteggio composto standard.

PUNTEGGI SEZIONI E-H

		Si veda Appendice C2	
		P. grezzo	P. ponderato
E. Energia e sentimenti	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
F. Umore e regolazione	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
G. Ansia	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
H. Reattività sensoriale	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
Emozioni/ Regolazione	Punteggio composto grezzo: <input type="text"/>		
Si veda App. E2	Punteggio composto standard: <input type="text"/>		

Istruzioni
Sommate i punteggi grezzi delle sezioni dalla E alla H per trovare il punteggio composto grezzo. Fate riferimento all'Appendice E2 per convertire il punteggio composto grezzo in punteggio composto standard.

QUESTIONARIO SUL COMPORTAMENTO DEL BAMBINO - Anni 6-18

Child Behavior Checklist for Ages 6-18 di Thomas M. Achenbach - 2001

NOME DEL BAMBINO/RAGAZZO			Professione dei genitori , anche se attualmente non lavorano. (Per favore specificate il tipo di professione - per esempio, meccanico, insegnante di scuola superiore, casalinga, operaio, tornitore, venditore di calzature, sergente dell'esercito.) PADRE: Professione _____ MADRE: Professione _____
SESSO DEL BAMBINO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	ETA' DEL BAMBINO:	GRUPPO ETNICO O RAZZA DEL BAMBINO:	
DATA ODIERNA:		DATA DI NASCITA DEL BAMBINO:	QUESTO QUESTIONARIO E' STATO COMPILATO DA (Scriva il suo nome) _____ il suo sesso: <input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina la sua relazione con il bambino: <input type="checkbox"/> Genitore naturale <input type="checkbox"/> Genitore adottivo <input type="checkbox"/> Nonno
CLASSE FREQUENTATA	Questo questionario deve riflettere la sua percezione del comportamento del bambino anche se altre persone potrebbero non condividere la sua opinione. Si senta libero di esprimere commenti aggiuntivi accanto ad ogni voce e nello spazio previsto a pag.3. Si accerti di rispondere a tutte le domande.		
NON FREQUENTA LA SCUOLA <input type="checkbox"/>			

I. Si prega di elencare gli sport che il bambino ama maggiormente praticare.

Per esempio: nuoto, calcio, pallacanestro, pattinaggio, ciclismo, pesca, etc

Nessuno

Rispetto agli altri bambini della sua età quanto tempo trascorre in ognuno degli sport elencati?

Rispetto agli altri bambini della sua età come pratica ciascuno di questi sport?

	Meno degli altri	Come gli altri	Più degli altri	Non lo so	Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri	Non lo so
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II Si prega di elencare gli hobbies, le attività, o giochi preferiti dal bambino, oltre agli sport. Per esempio: francobolli, bambole, libri, pianoforte, canto, arte, ecc. (Da non includere radio e TV)

Nessuno

Rispetto agli altri bambini della sua età quanto tempo dedica a ciascuna di queste attività?

Rispetto agli altri bambini della sua età quanto bene svolge ciascuna di queste attività?

	Meno degli altri	Come gli altri	Più degli altri	Non lo so	Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri	Non lo so
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI ASSICURI DI AVERE RISPOSTO A TUTTE LE DOMANDE PRIMA DI ANDARE ALLA PAGINA SUCCESSIVA

III. Si prega di elencare qualsiasi organizzazione, club, squadra gruppo a cui il bambino appartiene

Rispetto agli altri bambini della sua età quanto è attivo in ciascuna di queste?

	Meno attivo degli altri	Attivo come gli altri	Più attivo degli altri	Non lo so
<input type="checkbox"/> Nessuno				
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. Si prega di elencare qualsiasi lavoro o lavoretto che il bambino svolge. Per esempio: fare il/la babysitter, rifare il letto, lavorare in un negozio, etc. (inclusi i lavori remunerati e non remunerati).

Rispetto agli altri bambini della sua età come svolge queste attività?

	Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri	Non lo so
<input type="checkbox"/> Nessuno				
a. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. 1. Più o meno, quanti amici intimi ha il vostro bambino? Nessuno 1 2 o 3 4 o più
(non includere fratelli e sorelle)

2. Più o meno, quante volte alla settimana il vostro bambino gioca o fa altre cose con gli amici al di fuori degli orari scolastici (non includere fratelli e sorelle)? Meno di una 1 o 2 3 o più

VI. Rispetto agli altri bambini della sua età, in che modo vostro/a figlio/a:

	Peggio	Quasi uguale	Meglio	
a. Va d'accordo con i suoi fratelli e sorelle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Non ha fratelli o sorelle
b. Va d'accordo con gli altri bambini?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. Si comporta con i suoi genitori?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. Gioca e lavora da solo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VII. 1. Indicare il rendimento scolastico

Non va a scuola perché: _____

Faccia una crocetta per ogni voce	Fallimento/ Insuccesso	Al di sotto della media	Intorno alla media	Sopra la media
a. Lettura, scrittura, grammatica o letteratura italiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Storia o Studi Sociali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Aritmetica o Matematica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Scienze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altre materie scolastiche, per esempio: geografia, lingue straniere, informatica (non includere Educazione Fisica o altre materie non scolastiche)				
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Il vostro bambino frequenta una scuola speciale No Si Descrivere il problema _____
ha un'insegnante di sostegno? _____

3. Il vostro bambino ha mai ripetuto una classe? No Si Classe e motivo _____

4. Il vostro bambino ha mai avuto problemi scolastici o di altro tipo all'interno della scuola?

No Si Descrivere il tipo di problema _____

Quando questi problemi sono cominciati?

Questi problemi sono finiti? No Si, quando? _____

Il vostro bambino è affetto da qualche malattia o disabilità (sia fisica che mentale)?

No Si, per favore descrivere _____

Che cosa vi preoccupa di più di vostro figlio?

Descrivete gli aspetti migliori di vostro figlio

Di seguito è riportato un elenco di affermazioni che descrivono i bambini e i ragazzi. Per ogni voce che descrive il suo bambino, nello **stato attuale o negli ultimi sei mesi**, si prega di mettere una crocetta: sul due (2) se l'affermazione è **molto vera, o per lo più vera**; sull'uno (1) se l'affermazione è **in parte o qualche volta vera**; sullo zero (0) se l'affermazione **non è vera** per il suo bambino. Valuti tutte le affermazioni meglio che può, anche se alcune non sembrano essere adatte a suo figlio/a.

0= Non vero (per ciò che ne sa)

1= In parte o qualche volta vero

2 = Molto vero o spesso vero

0	1	2	1. Agisce in modo infantile per la sua età	0	1	2	25 Non va d'accordo con gli altri bambini / ragazzi
0	1	2	2. Beve alcolici senza l'approvazione dei genitori (descrivere): _____	0	1	2	26 Non sembra sentirsi in colpa dopo essersi comportato male
0	1	2	3. Discute in modo polemico	0	1	2	27 Si ingelosisce facilmente
0	1	2	4. Non porta a termine le cose che comincia	0	1	2	28 Infrange le regole a casa, a scuola, o altrove
0	1	2	5. Ci sono veramente poche cose che lo divertono.	0	1	2	29 Ha paura di certi animali, situazioni o posti al di fuori della scuola (descrivere): _____
0	1	2	6. Si fa la cacca addosso	0	1	2	30 Ha paura di andare a scuola
0	1	2	7. Si vanta e si gloria	0	1	2	31 Ha paura di poter pensare o fare qualcosa di male
0	1	2	8. Non riesce a concentrarsi, non riesce a mantenere l'attenzione a lungo	0	1	2	32 Sente di dover essere perfetto
0	1	2	9. Non riesce a evitare certi pensieri; ossessioni (descrivere): _____	0	1	2	33 Pensa o si lamenta che nessuno gli vuole bene
0	1	2	10 Non riesce a stare seduto tranquillo, è irrequieto o iperattivo	0	1	2	34 Si sente perseguitato dagli altri
0	1	2	11 E' molto attaccato agli adulti, troppo dipendente	0	1	2	35 Si sente privo di valore o inferiore
0	1	2	12 Lamenta di sentirsi solo	0	1	2	36 Si fa spesso male, è spesso soggetto ad incidenti
0	1	2	13 E' confuso o sembra avere la testa nel pallone	0	1	2	37 E' coinvolto spesso in zuffe e liti
0	1	2	14 Piange molto	0	1	2	38 Viene spesso preso in giro dagli altri
0	1	2	15 E' crudele verso gli animali	0	1	2	39 Frequenta cattive compagnie
0	1	2	16 E' crudele, prepotente o malvagio verso gli altri	0	1	2	40 Sente suoni o voci che non ci sono(descrivere): _____
0	1	2	17 Sogna ad occhi aperti, si perde nei suoi pensieri	0	1	2	41 E' impulsivo o agisce senza pensare
0	1	2	18 Intenzionalmente si fa del male o ha tentato il suicidio	0	1	2	42 Preferisce stare da solo piuttosto che con gli altri
0	1	2	19 Esige molta attenzione	0	1	2	43 E' bugiardo o imbroglione
0	1	2	20 Distrugge le sue cose	0	1	2	44 Si mangia le unghie
0	1	2	21 Distrugge le cose che appartengono alla sua famiglia o ad altri	0	1	2	45 Nervoso, troppo sensibile, o teso
0	1	2	22 E' disobbediente a casa	0	1	2	46 Movimenti nervosi o tic (descrivere): _____
0	1	2	23 E' disobbediente a scuola	0	1	2	47 Ha incubi
0	1	2	24 Non mangia come dovrebbe				

0= Non vero (per ciò che ne sa)			1= In parte o qualche volta vero			2 = Molto vero o spesso vero			
0	1	2	48	Non piace agli altri bambini	0	1	2	69	E' riservato, tiene le cose per sé
0	1	2	49	Soffre di stitichezza	0	1	2	70	Vede cose che non ci sono (descrivere): _____
0	1	2	50	Appare troppo timoroso o ansioso					_____
0	1	2	51	Soffre di vertigini o di stordimenti	0	1	2	71	E' ipersensibile o facilmente imbarazzato
0	1	2	52	Si sente troppo colpevole	0	1	2	72	Appicca fuochi
0	1	2	53	Mangia troppo	0	1	2	73	Ha problemi sessuali (descrivere): _____
0	1	2	54	Sembra esageratamente stanco senza una buona ragione	0	1	2	74	Si mette in mostra o fa il pagliaccio
0	1	2	55	E' in soprappeso	0	1	2	75	E' troppo riservato o timido
			56	Ha problemi fisici senza cause mediche conosciute	0	1	2	76	Dorme di meno della maggior parte dei bambini
0	1	2	a	Dolori (non includere mal di stomaco e mal di testa)	0	1	2	77	Dorme di più della maggior parte dei bambini durante il giorno e/o la notte (descrivere): _____
0	1	2	b	Mal di testa	0	1	2	78	E' disattento o facilmente distraibile
0	1	2	c	Nausea, malessere	0	1	2	79	Ha problemi nel parlare (descrivere): _____
0	1	2	d	Problemi agli occhi (non includere se superati con lenti correttive) (descrivere): _____	0	1	2	80	Fissa il vuoto
				_____	0	1	2	81	Ruba in casa
0	1	2	e	Eruzione cutanea o altri problemi di pelle	0	1	2	82	Ruba fuori di casa
0	1	2	f	Dolori di stomaco	0	1	2	83	Accumula moltissime cose che non gli servono (descrivere): _____
0	1	2	g	Vomito, conati	0	1	2	84	Ha strani comportamenti (descrivere): _____
0	1	2	h	Altro (descrivere): _____	0	1	2	85	Ha strane idee (descrivere): _____
				_____	0	1	2	86	E' testardo, taciturno, irritabile
0	1	2	57	Assale fisicamente le persone	0	1	2	87	Ha repentini cambiamenti di umore o di stati d'animo
0	1	2	58	Si mette le dita nel naso, si stuzzica la pelle o altre parti del corpo (descrivere): _____	0	1	2	88	E' spesso di cattivo umore (fa il muso)
				_____	0	1	2	89	E' sospettoso
0	1	2	59	Gioca con le sue parti genitali in pubblico	0	1	2	90	Bestemmia o usa un linguaggio osceno
0	1	2	60	Gioca troppo con le sue parti genitali	0	1	2	91	Parla di uccidersi
0	1	2	61	Ha uno scarso rendimento scolastico	0	1	2	92	Parla durante il sonno o fa il sonnambulo
0	1	2	62	Non coordinato o impacciato nei movimenti	0	1	2	93	Parla troppo
0	1	2	63	Preferisce la compagnia dei più grandi	0	1	2	94	Prende molto in giro
0	1	2	64	Preferisce la compagnia dei più piccoli	0	1	2	95	Ha accessi di collera
0	1	2	65	Si rifiuta di parlare	0	1	2	96	Pensa al sesso eccessivamente
0	1	2	66	Ripete certe azioni di continuo o compulsivamente (descrivere): _____					

0	1	2	67	Scappa via da casa					
0	1	2	68	Strilla molto					

0= Non vero (per ciò che ne sa)

1= In parte o qualche volta vero

2 = Molto vero o spesso vero

- | | | | | |
|---|---|---|-----|--|
| 0 | 1 | 2 | 97 | Minaccia la gente |
| 0 | 1 | 2 | 98 | Si succhia il pollice |
| 0 | 1 | 2 | 99 | Fuma, mastica o sniffa tabacco |
| 0 | 1 | 2 | 100 | Ha disturbi del sonno (descrivere):

_____ |
| 0 | 1 | 2 | 101 | E' svegliato, marina la scuola |
| 0 | 1 | 2 | 102 | E' poco attivo, lento nei
movimenti, non energico |
| 0 | 1 | 2 | 103 | E' scontento, triste o depresso |
| 0 | 1 | 2 | 104 | E' particolarmente rumoroso |
| 0 | 1 | 2 | 105 | Fa uso di droga (non includere
alcohol o tabacco) (descrivere):____
_____ |
| 0 | 1 | 2 | 106 | Commette atti di vandalismo |
| 0 | 1 | 2 | 107 | Si fa la pipì addosso durante il
giorno |
| 0 | 1 | 2 | 108 | Bagna il letto (fa la pipì a letto) |
| 0 | 1 | 2 | 109 | Piagnucola |
| 0 | 1 | 2 | 110 | Desidera essere del sesso opposto |
| 0 | 1 | 2 | 111 | Chiuso in se stesso, non si
coinvolge con gli altri |
| 0 | 1 | 2 | 112 | Si preoccupa |
| | | | 113 | Scriva qui di seguito qualsiasi
altro problema che il bambino
presenta e che non è stato elencato
prima |
| 0 | 1 | 2 | | _____ |
| 0 | 1 | 2 | | _____ |
| 0 | 1 | 2 | | _____ |

QUESTIONARIO SUL COMPORTAMENTO DEL GIOVANE -Anni 11-18

Youth Self Report for Ages 11-18 di Thomas M. Achenbach -2001 .

Per favore compila

INDICA IL TUO NOME E COGNOME			PROFESSIONE DEI GENITORI, anche se attualmente non lavorano. (Per favore specifica il tipo di professione-per esempio, meccanico, insegnante di scuola superiore, casalinga, operaio, tornitore, venditore di calzature, sergente dell'esercito.)
IL TUO SESSO: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	LA TUA ETA':	GRUPPO ETNICO O RAZZA:	
DATA ODIERNA:	LA TUA DATA DI NASCITA:	PADRE: Professione _____ MADRE: Professione _____	
CLASSE FREQUENTATA _____	Se stai lavorando per favore indica il tipo di lavoro:	Per favore compila questo questionario che deve riflettere il tuo punto di vista anche se altre persone potrebbero non essere d'accordo. Sentiti libero di esprimere commenti aggiuntivi accanto ad ogni voce e nello spazio previsto a pag. 3 e 6. Accertati di rispondere a tutte le domande.	
NON FREQUENTO LA SCUOLA <input type="checkbox"/>			

I. Per favore elenca gli sport che ami maggiormente praticare.

Per esempio: nuoto, baseball, pallacanestro, pattinaggio, ciclismo, pesca ecc.

Nessuno

- a. _____
b. _____
c. _____

Rispetto agli altri ragazzi della tua età quanto tempo trascorri in ognuno degli sport elencati?

Meno degli altri	Come gli altri	Più degli altri
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rispetto agli altri ragazzi della tua età come pratici ciascuno di questi sport?

Meno degli altri	Come gli altri	Più degli altri
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. Per favore elenca i tuoi hobby, attività, e giochi preferiti, oltre agli sport. Per esempio: carte, libri, pianoforte, macchine, computer, arte, etc. (Da non includere radio e TV)

Nessuno

- a. _____
b. _____
c. _____

Rispetto agli altri ragazzi della tua età quanto tempo dedichi a ciascuna di queste attività?

Meno degli altri	Come gli altri	Più degli altri
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rispetto agli altri ragazzi della tua età quanto bene svolgi ciascuna di queste attività?

Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOPO ESSERTI ASSICURATO DI AVERE RISPOSTO A TUTTE LE DOMANDE VAI ALLA PAGINA SUCCESSIVA

Youth Self-Report for Ages 11-18 Copyright 2001 T.Achenbach, ASEBA, University of Vermont (USA)

Questionario sul Comportamento del Giovane (11-18 anni). Riproduzione autorizzata. Versione italiana curata da A. Frigerio (Istituto Scientifico "E.Medea" Ass. La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)). Traduzioni A. Frigerio (Istituto Scientifico "E.Medea" Ass. La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)); F. Giannotti e F. Cortesi (Università "La Sapienza" di Roma); A. Milone (Istituto Scientifico Stella Maris, Calambrone (Pi)) © 20001

III. Per favore elenca qualsiasi organizzazione, club, squadra o gruppo a cui appartieni

Rispetto agli altri ragazzi della tua età quanto sei attivo in ciascuna di queste?

Nessuno

Meno attivo degli altri	Attivo come gli altri	Più attivo degli altri
-------------------------	-----------------------	------------------------

a. _____

b. _____

c. _____

IV. Per favore elenca qualsiasi lavoro o lavoretto che fai. Per esempio, fare il/la babysitter, rifare il letto, lavorare in un negozio, etc. (inclusi i lavori remunerati e non remunerati).

Rispetto agli altri ragazzi della tua età come svolgi queste attività?

Nessuno

Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri
--------------------	----------------	--------------------

a. _____

b. _____

c. _____

V. 1. Più o meno, quanti amici intimi hai?
(non includere fratelli e sorelle)

Nessuno

1

2 o 3

4 o più

2. Più o meno, quante volte alla settimana fai delle cose con gli amici al di fuori degli orari scolastici?
(non includere fratelli e sorelle)

Meno di una

1 o 2

3 o più

VI. Rispetto agli altri ragazzi della tua età, in che modo:

Peggio degli altri	Come gli altri	Meglio degli altri
--------------------	----------------	--------------------

a. Vai d'accordo con i tuoi fratelli e sorelle?

Io non ho fratelli o sorelle

b. Vai d'accordo con gli altri ragazzi?

c. Vai d'accordo con i tuoi genitori?

d. Fai delle cose da solo?

Per favore compila. Accertati di rispondere a tutte le domande.

VII. Attuale rendimento scolastico Non vado a scuola perché: _____

Fai una crocetta per ogni voce

	Fallimento/ Insuccesso	Al di sotto della media	Intorno alla media	Sopra la media
a. Lettura, scrittura, grammatica o letteratura italiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Storia o Studi Sociali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Aritmetica o Matematica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Scienze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altre materie scolastiche per esempio: geografia, lingue straniere, informatica (non includere Educazione Fisica, o altre materie non scolastiche).				
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hai qualche malattia, disabilità o handicap? No Sì per favore descrivere:

Per favore descrivi qualsiasi preoccupazione o problema che hai riguardo la scuola:

Per favore descrivi qualsiasi altra preoccupazione che hai:

Per favore descrivi le cose migliori che ti riguardano:

DOPO ESSERTI ASSICURATO DI AVERE RISPOSTO A TUTTE LE DOMANDE VAI ALLA PAGINA SUCCESSIVA

Di seguito è riportato un elenco di affermazioni che descrivono i ragazzi. Per ogni voce che ti descrive allo **stato attuale o negli ultimi sei mesi**, sei pregato di fare una crocetta: sul due (2) se l'affermazione è **molto vera, o per lo più vera**; sull'uno (1) se l'affermazione è **in parte o qualche volta vera**; sullo zero (0) se l'affermazione **non è vera**.

0= Non vero			1= In parte o qualche volta vero	2 = Molto vero o spesso vero			
0	1	2	1. Agisco in modo infantile per la mia età	0	1	2	28. Infrango le regole a casa, a scuola, o altrove
0	1	2	2. Bevo alcolici senza l'approvazione dei miei genitori (descrivere): _____	0	1	2	29. Ho paura di certi animali, situazioni o posti al di fuori della scuola (descrivere): _____
0	1	2	3. Discuto in modo polemico	0	1	2	30. Ho paura di andare a scuola
0	1	2	4. Non porto a termine le cose che comincio	0	1	2	31. Ho paura di poter pensare o fare qualcosa di male
0	1	2	5. Ci sono veramente poche cose che mi divertono.	0	1	2	32. Sento di dover essere perfetto
0	1	2	6. Amo gli animali	0	1	2	33. Sento che nessuno mi ama
0	1	2	7. Mi vanto	0	1	2	34. Mi sento perseguitato dagli altri
0	1	2	8. Non riesco a concentrarmi o a mantenere l'attenzione a lungo	0	1	2	35. Mi sento privo di valore o inferiore
0	1	2	9. Non riesco a evitare certi pensieri (descrivere): _____	0	1	2	36. Accidentalmente mi faccio spesso male
0	1	2	10. Non riesco a stare seduto tranquillo	0	1	2	37. Sono coinvolto spesso in zuffe e liti
0	1	2	11. Dipendo troppo dagli adulti	0	1	2	38. Vengo spesso preso in giro dagli altri
0	1	2	12. Mi sento solo	0	1	2	39. Frequento cattive compagnie
0	1	2	13. Mi sento confuso o con la testa nel pallone	0	1	2	40. Sento suoni o voci che altre persone pensano non ci siano (descrivere): _____
0	1	2	14. Piango molto	0	1	2	41. Agisco senza fermarmi a pensare
0	1	2	15. Sono molto onesto	0	1	2	42. Preferisco stare da solo piuttosto che con gli altri
0	1	2	16. Sono malvagio con gli altri	0	1	2	43. Sono bugiardo o imbroglione
0	1	2	17. Sogno molto ad occhi aperti	0	1	2	44. Mi mangio le unghie
0	1	2	18. Intenzionalmente mi faccio del male o ho tentato il suicidio	0	1	2	45. Sono nervoso o teso
0	1	2	19. Cerco di ottenere molta attenzione	0	1	2	46. Movimenti nervosi o tic (descrivere): _____
0	1	2	20. Distruggo le mie cose	0	1	2	47. Ho incubi
0	1	2	21. Distruggo cose che appartengono agli altri	0	1	2	48. Non piaccio agli altri ragazzi
0	1	2	22. Disobbedisco ai miei genitori	0	1	2	49. Posso fare certe cose meglio della maggior parte degli altri ragazzi
0	1	2	23. Disobbedisco a scuola	0	1	2	50. Sono troppo timoroso o ansioso
0	1	2	24. Non mangio come dovrei	0	1	2	51. Soffro di vertigini o di stordimenti
0	1	2	25. Non vado d'accordo con gli altri ragazzi	0	1	2	52. Mi sento troppo colpevole
0	1	2	26. Non mi sento in colpa dopo aver fatto qualcosa che non avrei dovuto fare	0	1	2	53. Mangio troppo
0	1	2	27. Sono geloso degli altri	0	1	2	54. Mi sento esageratamente stanco senza una buona ragione

0= Non vero (per ciò che ne sai)			1= In parte o qualche volta vero			2 = Molto vero o spesso vero							
0	1	2	55	Sono in soprappeso			0	1	2	74	Mi metto in mostra o faccio il pagliaccio		
			56	Problemi fisici senza cause mediche conosciute			0	1	2	75	Sono troppo riservato o timido		
0	1	2	a	Dolori (non includere mal di stomaco e mal di testa)			0	1	2	76	Dormo di meno della maggior parte dei ragazzi		
0	1	2	b	Mal di testa			0	1	2	77	Dormo di più della maggior parte dei ragazzi durante il giorno e/o la notte(descrivere):_____		
0	1	2	c	Nausea, malessere									
0	1	2	d	Problemi agli occhi (non includere se superati con lenti correttive) (descrivere): _____			0	1	2	78	Sono disattento o facilmente distraibile		
0	1	2	e	Eruzione cutanea o altri problemi di pelle			0	1	2	79	Ho problemi nel parlare (descrivere): _____		
0	1	2	f	Dolori di stomaco			0	1	2	80	Lotto per i miei diritti		
0	1	2	g	Vomito, conati			0	1	2	81	Rubo in casa		
0	1	2	h	Altro (descrivere):_____			0	1	2	82	Rubo fuori di casa		
0	1	2	57	Assalgo fisicamente le persone			0	1	2	83	Accumulo moltissime cose che non mi servono (descrivere):_____		
0	1	2	58	Mi stuzzico la pelle o altre parti del corpo (descrivere):_____			0	1	2	84	Faccio cose che altre persone pensano siano strane (descrivere): _____		
0	1	2	59	Posso essere molto amichevole			0	1	2	85	Ho pensieri che altre persone riterrebbero strani (descrivere): _____		
0	1	2	60	Mi piace provare cose nuove			0	1	2	86	Sono testardo		
0	1	2	61	Il mio rendimento scolastico è scarso			0	1	2	87	Ho repentini cambiamenti di umore o di stati d'animo		
0	1	2	62	Sono poco coordinato o impacciato nei movimenti			0	1	2	88	Mi piace stare con altre persone		
0	1	2	63	Preferisco stare con ragazzi più grandi che con ragazzi della mia età			0	1	2	89	Sono sospettoso		
0	1	2	64	Preferisco stare con ragazzi più piccoli che con ragazzi della mia età			0	1	2	90	Bestemmio o uso un linguaggio osceno		
0	1	2	65	Mi rifiuto di parlare			0	1	2	91	Penso di uccidermi		
0	1	2	66	Ripeto certe azioni di continuo (descrivere):_____			0	1	2	92	Mi piace far ridere gli altri		
0	1	2	67	Scappo via da casa			0	1	2	93	Parlo troppo		
0	1	2	68	Strillo molto			0	1	2	94	Prendo molto in giro gli altri		
0	1	2	69	Sono riservato, tengo le cose per me			0	1	2	95	Sono irascibile		
0	1	2	70	Vedo cose che altre persone pensano non ci siano (descrivere): _____			0	1	2	96	Penso al sesso eccessivamente		
0	1	2	71	Sono ipersensibile o mi imbarazzo facilmente			0	1	2	97	Minaccio la gente		
0	1	2	72	Appicco fuochi			0	1	2	98	Mi piace aiutare gli altri		
0	1	2	73	Sono abile nei lavori manuali			0	1	2	99	Fumo, mastico o sniffo tabacco		
						0	1	2	100	Ho disturbi del sonno (descrivere): _____			
						0	1	2	101	Marino la scuola o salto delle lezioni			
						0	1	2	102	Non ho molte energie			

Per favore compila. Accertati di rispondere a tutte le domande.

0= Non vero (per ciò che ne sai)			1= In parte o qualche volta vero	2 = Molto vero o spesso vero			
0	1	2	103 Sono scontento, triste, o depresso	0	1	2	108 Mi piace prendere la vita così come viene
0	1	2	104 Sono più rumoroso degli altri ragazzi	0	1	2	109 Cerco di aiutare gli altri quando posso
0	1	2	105 Faccio uso di droga (non includere alcool o tabacco) (descrivere):____	0	1	2	110 Desidero essere del sesso opposto
0	1	2	106 Mi piace essere corretto con gli altri	0	1	2	111 Chiuso in me stesso, non socializzo con gli altri
0	1	2	107 Mi piacciono gli scherzi	0	1	2	112 Mi preoccupa molto

Per favore scrivi qualsiasi altra cosa che descrive i tuoi sentimenti, comportamenti o interessi

ASSICURATI DI AVER RISPOSTO ATUTTE LE DOMANDE.

APPENDICE 2

Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions

Torsak Bunupuradah^{a,*}, Trinh Duong^{b,*}, Alexandra Compagnucci^c, Paddy McMaster^d, Stefania Bernardi^e, Suparat Kanjanavanit^f, Osvolda Rampon^g, Albert Faye^h, Yacine Saïdi^c, Yoann Riault^c, Anita De Rossi^g, Nigel Kleinⁱ, Jintanat Ananworanich^{a,j,k,*}, Diana Gibb^{b,*}, on behalf of the PENTA 11 Extension Study Group

Background: Excess risks for death/opportunistic disease in adults randomized to CD4-driven planned treatment interruption (PTI) in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) trial remained after antiretroviral therapy (ART) re-initiation. Risks for children following PTI were evaluated in long-term follow-up of children in the PENTA 11 trial.

Methods: Children with HIV RNA below 50 copies/ml and CD4 at least 30% (2–6 years) or at least 500 cells/ μ l (7–15 years) were randomized to continuous ART (cART) or PTI in PENTA 11 (ISRCTN 36694210). After the end of the trial, all were recommended to resume ART. Data were collected annually and analysed up to the second year of visit.

Results: One hundred and one (51 cART, 50 PTI; median baseline age 9.2 years) children had median overall follow-up 4.6 (range 3.7–5.0) years. During 2-year post-trial period, there were no deaths or new Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stage B/C events. Rate of clinical grade of at least two events was similar between PTI and cART [relative risk (RR) 1.03; 95% confidence interval (CI) 0.43, 2.50; $P=0.94$]. At 2 years, difference in absolute CD4% between PTI and cART was -1.6% (-4.5% ; 1.3% ; $P=0.27$), and proportions with HIV RNA below 50 copies/ml were 82 versus 86% ($P=0.57$), respectively; no differences in growth or fasting lipids were observed. Key predictors of greater CD4% recovery after re-initiating ART were higher CD4% at baseline ($P<0.001$) and longer time since ART re-initiation ($P<0.001$). During overall follow-up, 4 (8%) PTI versus 5 (10%) CT children switched ART for failure ($P=0.75$) and 9 (18%) versus 1 (2%) ($P=0.008$) substituted ART for simplification.

Conclusions: No adverse clinical, immunological or virological consequences of PTI were observed 2 years after the end of PENTA 11 trial. Although ART interruption is not generally recommended, it may be an acceptable option for children, particularly when there is high risk of unplanned treatment interruptions.

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2013, **27**:579–589

Keywords: antiretroviral therapy, ART re-initiation, HIV-infected children, PTI, treatment interruption

^aHIV-NAT, the Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok, Thailand, ^bMRC Clinical Trials Unit, UK, ^cINSERM SC10, France, ^dNorth Manchester General Hospital, UK, ^eOspedale Bambino Gesù, Rome, Italy, ^fNakornping Hospital, Chiang Mai, Thailand, ^gUniversity of Padova, Italy, ^hHôpital Robert Debré, Paris, France, ⁱInstitute of Child Health, London, UK, ^jSEARCH, the Thai Red Cross AIDS Research Centre, and ^kFaculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Correspondence to Torsak Bunupuradah, MD, HIV-NAT, The Thai Red Cross AIDS Research Center, 104 Ratchadamri Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand.

Tel: +66 2 652 3040; fax: +66 2 252 5779; e-mail: torsak.b@hivnat.org

* Torsak Bunupuradah, Trinh Duong, Jintanat Ananworanich, and Diana Gibb contributed equally to the writing of this article.

Received: 10 April 2012; revised: 24 September 2012; accepted: 30 October 2012.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32835c1181

Introduction

Several randomized studies of CD4-guided planned treatment interruption (PTI) strategies in HIV-infected adults have been conducted [1–3] with goals to reduce long-term drug toxicity of antiretroviral therapy (ART) and preserve future ART options. However, greater risks of AIDS, deaths, and unexpectedly, serious non-AIDS events, were observed during CD4-guided PTI compared to continuous ART (cART) in the large randomized Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) trial, making PTI a nonviable treatment strategy option for adults [1,4]. The excess risks for opportunistic disease and death remained after patients randomized to PTI resumed ART [5]. Systemic inflammation induced by viraemia following PTI is postulated to be the underlying mechanism [6,7].

The Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 11 trial, the only paediatric randomized trial to date of PTI versus cART in children, did not find a greater risk of adverse clinical outcomes with PTI; however, its much smaller size compared to the SMART trial precluded making recommendations at this stage [8]. As detailed in the main study, when the SMART results were released (March 2006), the Trial Steering Committee and Data Monitoring Committee endorsed continuation of PENTA 11 but with an amendment which increased the safety of the trial [8], and the trial continued to the end of the planned trial on 29 May 2008. Revised criterion to restart ART during the trial was a confirmed CD4% below 20% or interruption of ART for more than 48 weeks; any child needing to restart ART within 10 weeks of interruption would not interrupt ART again [8]. At trial end, all children were recommended to re-initiate ART and were followed for possible long-term adverse consequences of PTI and further study of long-term detailed immunological [9] and neurodevelopmental [10] consequences of interruption in an extension phase. Here, we report on clinical, CD4 and virologic outcomes at 2 years following completion of the PENTA 11 main study, comparing between PTI and cART arms.

Methods

Study design and population

The PENTA 11 main trial (ISRCTN 36694210) has been previously described [8]. In brief, HIV-infected children were eligible if they had been on any combination ART regimen containing three or more drugs which had been taken for at least 24 weeks; had confirmed HIV RNA below 50 copies/ml and had two most recent CD4% at least 30% (age 2–6 years) or at least 25% and CD4 cell count at least 500 cells/ μ l (age 7–15 years). Randomization was stratified by whether a child started combination ART before 3 months of age; and if

not by age ($<$ or ≥ 7 years) and by lowest recorded CD4% before starting ART (nadir CD4%, categorized as $<$ or $\geq 15\%$). Children were followed until the last randomized child had completed 72 weeks of follow-up.

At trial end on 29 May 2008, children in the PTI arm were recommended to restart ART. Routine annual data (ART, AIDS events, weight and height, CD4, HIV RNA and lipid levels) were collected from the end of main trial with approvals from local ethics committees of all sites (for total 5 years). Further ethics and regulatory approvals were requested to take blood stores and perform annual neurocognitive function tests; consent from caregivers/young people and assent from children, as appropriate and according to national guidelines, were obtained for this. US sites did not participate in any long-term follow-up.

Statistical analyses

Analyses presented here were based on data collected up to end of second year following the end of the main trial among children participating in long-term follow-up. Weight, height, CD4, HIV RNA and other laboratory measurements at 1 and 2 years from trial end were defined as those taken nearest to but within ± 3 months of these respective time points. Values at ART re-initiation following the most recent PTI were defined as the nearest measurements up to the ART restarting date which was taken within the preceding 3 months and while off therapy.

Comparison between the two randomized arms was according to intention-to-treat, adjusting for stratification factors in regression analyses. Rate of clinical events from end of the main trial up to last clinic visit was compared between arms using random-effects Poisson models, allowing more than one event(s) diagnosed per child. Virologic suppression below 50 copies/ml at 1 and 2 years was analysed using a modified Poisson regression approach (as recommended for binary outcomes which are common) [11]. Absolute values of CD4 percentage and count, weight-for-age and height-for-age z-scores, and lipid levels at 1 and 2 years were analysed using linear regression, adjusted for baseline values. Based on two-sided significance level of 0.05, the power of the study to detect a difference in CD4 percentage of 5, 4, 3 and 2% between arms was 83, 65, 42 and 21%, respectively. For ART outcomes, proportions were compared using chi-squared or Fisher's exact tests. Analyses at 1 and 2 years were repeated excluding children in PTI arm who were off ART at the end of main trial and had not been back on treatment for at least 3 months at each respective time point.

On the basis of all CD4% measurements in the PTI arm after each child restarted ART following the most recent PTI, effects of the following factors on CD4 recovery were assessed: baseline characteristics, CD4% and HIV

RNA at ART re-initiation, nadir CD4% (lowest recorded CD4% before starting combination ART), number of PTIs the child experienced and time since ART re-initiation. Longitudinal mixed models were fitted for absolute CD4% to account for repeated measures within the same child. Nonlinear effects of continuous covariates were assessed using cubic spline terms with knots at the 10th, 50th and 90th [12]. All analyses were undertaken using Stata version 11 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

Results

A total of 101 (51 cART, 50 PTI) of the 109 children in the main trial participated in long-term follow-up; all had year 1 and 95 had year 2 follow-ups (Fig. 1). Seventy-nine children were from Europe and 22 from Thailand. Of the remaining eight children not in long-term follow-up, four were from the US site, two were lost to follow-up, one withdrew consent during the main trial and one was transferred to adult care after the end of the main trial.

Among children participating in the long-term follow-up, median duration of follow-up from trial enrolment was 4.6 (range 3.7–5.0) years. Fifteen of the 50 children in the PTI arm had experienced a second PTI during the main trial, and none had a third PTI. Characteristics at PENTA 11 enrolment (pre-PTI) were similar between the two arms (Table 1). Almost half were male and the

median baseline age was around 9 years. The majority initiated ART at a young age (median 2.0 years old), and had asymptomatic or mildly symptomatic HIV disease with median CD4% of 37% and CD4 cell count of 970 cells/ μ l. More cART children had HIV RNA less than 50 copies/ml at baseline (94 versus 86% in PTI).

Status at end of main trial

At the end of the main trial, one child in the cART arm was off ART. Forty-three (86%) of the 50 children in PTI were back on ART for a median duration 11.8 [interquartile range (IQR) 7.1–22.8] months since their last PTI. Among the remaining PTI children, six were still undergoing a PTI and one was off ART due to poor adherence. Compared to children in the cART arm, those in the PTI arm had lower CD4% (median 32 versus 36%; $P < 0.001$) and CD4 cell counts (792 versus 927 cells/ μ l; $P = 0.06$), and also were less likely to have viral load suppression below 50 copies/ml (60 versus 76%; $P < 0.001$) (Table 1). The cumulative ART exposures were 8.3 years in the cART arm and 7.0 years in the PTI arm.

Outcomes during the 2-year follow-up after the main trial

During the 2 years after trial end, no child died or had a new CDC stage B or C event. There were 21 clinical events diagnosed in 13 (25%) children in the cART arm and 20 events in 12 (24%) children in the PTI arm (all were grade 2 or above). The rates [95% confidence interval (CI)] of events per 100 child-years were 20.9

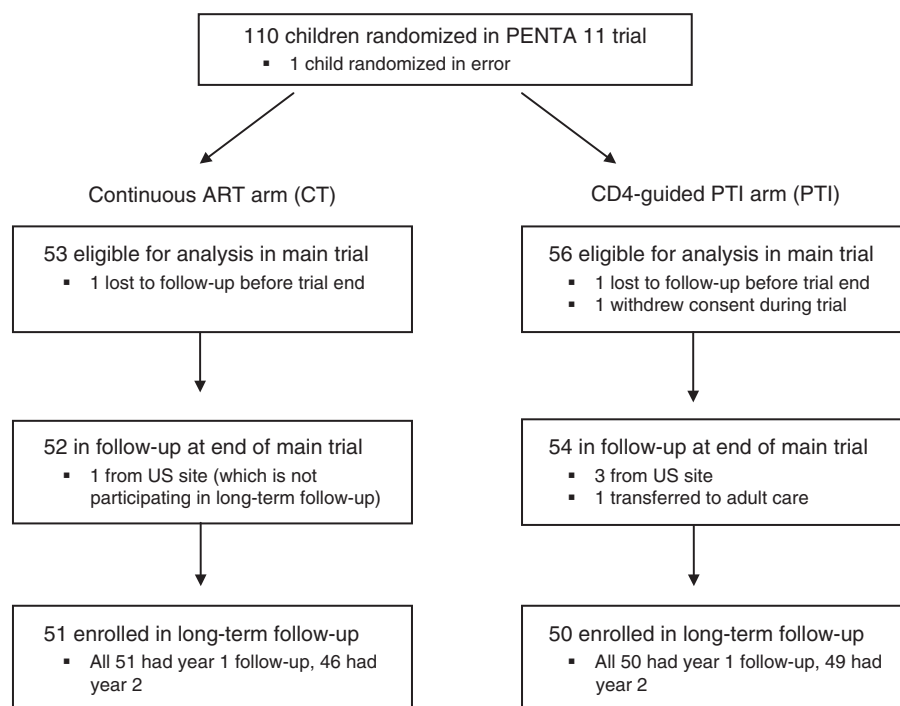


Fig. 1. Flowchart of children included in PENTA 11 long-term follow-up.

Table 1. Characteristics at baseline and end of main trial: children in long-term follow-up.

	At baseline		At end of main trial	
	cART (<i>n</i> = 51)	PTI (<i>n</i> = 50)	cART (<i>n</i> = 51)	PTI (<i>n</i> = 50)
Male (%)	21 (41%)	24 (48%)	–	–
Age (years), median (IQR)	9.8 (6.3, 12.0)	8.8 (6.1, 11.4)	12.1 (9.0, 14.6)	11.3 (9.0, 13.3)
%Ethnic origin				
White: black: Asian: others	31: 31: 24: 14%	40: 28: 20: 12%		
%CDC disease stage				
N: A: B: C	16: 22: 25: 37%	18: 32: 32: 18%	16: 22: 25: 37%	18: 32: 32: 18%
Number of children on ART (%)	51 (100%)	50 (100%)	50 (98%)	43 (86%)
CD4 parameters, median (IQR)				
Nadir CD4% before starting combination ART	18 (10, 27)	21 (12, 26)		
CD4%	37 (34, 40)	37 (33, 42)	36 (31, 42)	32 (28, 36)
CD4 cell count (cells/ μ l)	965 (738, 1222)	1013 (860, 1280)	927 (700, 1140)	792 (595, 1045)
HIV RNA <50 copies/ml	48 (94%)	43 (86%)	39 (76%)	30 (60%)
Age when started ART, years, median (IQR)	2.2 (0.4, 4.6)	1.8 (0.5, 4.3)		
Initial regimen mono/dual ART (%)	16 (31%)	14 (28%)		
Cumulative ART exposure, years, median (IQR)	6.0 (3.9, 8.8)	5.5 (2.9, 8.2)	8.3 (5.8, 11.2)	(4.7, 9.4)

ART, antiretroviral therapy; cART, continuous antiretroviral therapy; IQR, interquartile range; PTI, planned treatment interruption.

(13.6, 32.0) in the cART arm and 20.0 (12.9, 31.0) in the PTI arm (rate ratio comparing PTI versus CT of 1.03; 95% CI 0.43, 2.50; $P=0.94$), with similar type of events presenting in the two arms. The most common events were infections/infestations ($n=7$ total) and gastrointestinal disorders ($n=6$). The other events were respiratory symptoms ($n=5$), rash ($n=5$), hyperlipidaemia ($n=5$), anaemia/thrombocytopenia ($n=3$) and others ($n=10$). There were no differences in height-for-age and weight-for-age z-scores between arms at 1 and 2-year follow-up (Table 2). Mean CD4% was significantly lower in the PTI compared to the cART arms at 1 year from trial end (adjusted difference -3.5% ; 95% CI -6.2% , -0.7% ; $P=0.01$), but there was no evidence of any difference by 2 years (-1.6% [-4.5% , 1.3%]; $P=0.27$). Similar results were seen for CD4 cell count, with estimated difference at 2 years of -42 cells/ μ l (95% CI -149 , 65 cells/ μ l; $P=0.44$). The proportions with HIV RNA below 50 copies/ml were 77% (36/47) in the PTI arm versus 90% (44/49) in the cART arm at 1 year from the end of the main trial ($P=0.07$); corresponding proportions at 2 years were 82% (37/45) versus 86% (37/43), respectively ($P=0.57$). No differences in lipid levels between the two arms were seen at 1 or 2 years follow-up. When analyses at 1 and 2 years were repeated excluding children in PTI arm who were off ART at end of main trial and had not been back on treatment for at least 3 months at each respective time point, the overall conclusions remained the same. In addition, the estimated differences between arms for CD4%, CD4 cell count and proportion with HIV RNA below 50 copies/ml were less compared with original analyses, as expected. Figure 2 shows the trend in absolute CD4% (Fig. 2a) and CD4 cell count (Fig. 2b) and proportion of children with HIV RNA below 50 copies/ml (Fig. 2c) over time from the beginning of the main trial and also from after main trial end.

Among those with complete relevant ART follow-up data, none of the children in the cART arm ($n=46$) were off ART at 2 years from trial end compared with 11% in PTI (5/47, three of whom had not restarted ART by this time following PTI, despite recommendation that all PTI children restart ART) ($P=0.06$). During overall follow-up from baseline, the number (%) of children in the PTI versus cART arms who changed at least two antiretroviral drugs simultaneously for treatment failure was four (8%) versus five (10%) ($P=0.75$), substituted at least three drugs simultaneously for toxicity was zero (0%) versus one (2%, for lipoatrophy) ($P=0.99$) and substituted at least three drugs simultaneously for simplification (mainly to once-daily and fixed-dose combination of tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine) was nine (18%) versus one (2%) ($P=0.008$), respectively. Six of the nine PTI children who substituted at least three drugs simultaneously for simplification did this when ART was resumed after PTI.

Predictors of greater CD4% recovery after restarting antiretroviral therapy

In multivariable analyses, independent predictors of higher absolute CD4% after restarting ART following the most recent PTI were higher baseline CD4% ($P<0.001$), higher CD4% at ART re-initiation ($P=0.02$) and longer duration of ART following re-initiation ($P<0.001$) (Table 3). Of note, CD4% increased mainly within the first 2 years back on treatment with only a modest change thereafter ($P<0.001$ for nonlinear trend). Also, the effect of CD4% at ART re-initiation on CD4 recovery was greatest soon after ART re-initiation and then decreased over time (P for interaction <0.001). Sex, ethnicity, baseline age, baseline CDC disease stage, baseline weight-for-age z-score, nadir CD4%, HIV RNA at ART re-initiation and number of PTIs did not predict long-term CD4 recovery.

Table 2. Summary of growth, virologic, immunologic, growth and laboratory outcomes at 1 and 2 years from the end of the main trial.

	At 1 year from end of main trial				At 2 years from end of main trial					
	cART Mean or proportion (SE)	n	PTI Mean or proportion (SE)	Difference or risk ratio comparing: PTI versus cART (95% CI)	P	cART Mean or proportion (SE)	n	PTI Mean or proportion (SE)	Difference or risk ratio comparing: PTI versus cART (95% CI)	P
Height-for-age z-score	-0.5 (0.1)	48	-0.6 (0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.32	-0.5 (0.1)	41	-0.6 (0.1)	-0.2 (-0.4, 0.1)	0.23
Weight-for-age z-score	-0.2 (0.1)	47	-0.3 (0.1)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.43	-0.2 (0.1)	44	-0.3 (0.1)	-0.2 (-0.4, 0.1)	0.28
HIV RNA <50 copies/ml	90% (4%)	49	77 (6%)	0.85 (0.71, 1.02) ^a	0.07	86% (5%)	43	82% (6%)	0.95 (0.79, 1.14) ^a	0.57
CD4%	35.8 (1.0)	46	32.7 (1.0)	-3.5 (-6.2, -0.7)	0.01	36.0 (1.1)	47	34.6 (1.0)	-1.6 (-4.5, 1.3)	0.27
CD4 cell count (cells/ μ l)	925 (45)	45	808 (44)	-126 (-251, -1)	0.05	864 (39)	48	832 (39)	-42 (-149, 65)	0.44
Total cholesterol (mg/dl)	175.5 (5.2)	47	174.5 (5.3)	-1.0 (-15.5, 13.6)	0.90	166.8 (5.4)	44	17.6 (5.4)	4.0 (-11.6, 19.6)	0.61
LDL cholesterol (mg/dl)	97.9 (4.9)	28	97.7 (4.9)	-0.4 (-14.1, 13.4)	0.96	96.8 (4.8)	25	99.8 (4.4)	0.7 (-12.4, 13.9)	0.91
HDL cholesterol (mg/dl)	56.1 (2.2)	35	56.6 (2.2)	0.3 (-5.7, 6.4)	0.92	57.5 (2.2)	29	55.7 (2.0)	-2.6 (-8.2, 3.0)	0.36
Triglycerides (mg/dl)	104.7 (8.1)	46	107.7 (8.3)	4.4 (-18.8, 27.5)	0.71	97.5 (8.7)	41	101.5 (8.4)	5.2 (-18.8, 29.1)	0.67

ART, antiretroviral therapy; cART, continuous antiretroviral therapy; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PTI, planned treatment interruption.

^aEstimated risk ratio.

Discussion

At 2 years after the end of the PENTA 11 trial, children who underwent CD4-guided PTI achieved similar clinical, immunologic and virologic outcomes compared to those who were on cART. ART interruption is not generally recommended, but the results of this study indicate that, in contrast to adults, PTI may be an acceptable therapeutic option in children because of their superior ability for CD4 recovery. Of note, higher CD4% before PTI and at the time of ART re-initiation, and longer time since ART re-initiation, were independently associated with greater CD4% recovery.

Treatment interruptions are sometimes necessary in children who experience side-effects to ART [13,14]. However, most interruptions are unplanned and are largely due to treatment fatigue and poor adherence, which are unfortunately common in carers administering ART to children, and particularly among adolescents who are increasingly responsible for their own medication as they get older. The inevitable increase in ART resistance and diminishing therapeutic options [15] is an important health issue and is very demanding on resources. In the US Adolescent Master Protocol, 25% of 444 children aged 7–16 years had at least one unsupervised ART interruption of 3 months or more [13] and in some settings the frequency of unplanned treatment interruption may be greater. In the light of such high levels of unplanned interruptions, carefully planned interruptions of up to a year in duration could be preferable.

CD4-guided PTI in adults with chronic HIV infection in the SMART trial was associated with an increased risk for deaths, and increases in both AIDS and non-AIDS events, largely attributable to lower CD4 cell counts and higher HIV RNA in the PTI compared to the cART group [5,16]. Whereas re-initiation of ART resulted in a 38% decrease in the rate of opportunistic disease and deaths during 18 months of post-trial follow-up in SMART, there was ongoing excess risk with the hazard ratio for such clinical events in PTI versus cART arms of 1.4 (95% CI 1.0–2.0; $P=0.04$). Whereas data are far fewer in children, this has not been described in association with treatment interruptions in children [8,13]. During the 2 years follow-up after trial end in PENTA 11, we did not observe an excess in deaths, serious AIDS/non-AIDS or clinical events grades at least 2 in the PTI arm, although the study clearly had much lower power compared with the SMART trial.

There are multiple differences between children in PENTA 11 and adults in SMART. Firstly children, unlike adults, are at low risk for cardiovascular, renal and liver complications due to their younger age and lower incidence of traditional risk factors such as hypertension, diabetes mellitus and tobacco smoking [17]. Secondly,

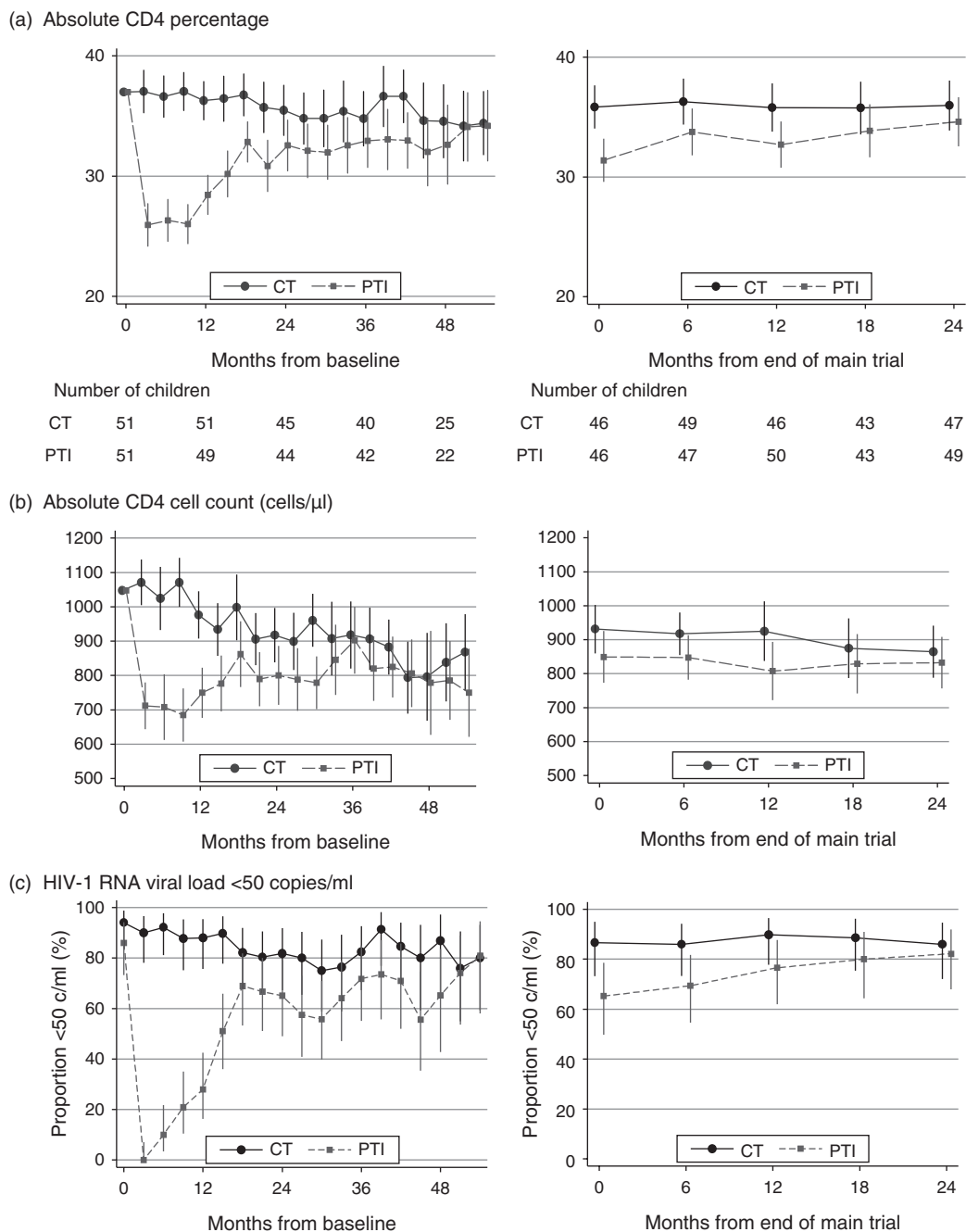


Fig. 2. Trends in CD4 percentage, CD4 cell count and HIV RNA over time firstly, from baseline of main trial (left-hand side) and secondly, from end of main trial (right-hand side). Trends in CD4 percentage and absolute CD4 cell count are adjusted for baseline measurements. The estimated mean values for each CD4 parameter at different time points corresponding to the overall respective mean baseline value for both arms combined (37% for CD4% and 1048 cells/ μ l for CD4 cell count) are presented. At each time point, the number of children with available measurements may vary slightly for CD4 percentage CD4 cell count and HIV-RNA viral load.

prior to ART re-initiation, none of the PENTA 11 children had experienced serious AIDS or non-AIDS events within the main trial; adults who experienced severe adverse events during the main SMART study had higher mortality rates in the ART re-initiation follow-up phase [5]. Thirdly, PTI children in PENTA 11 achieved similar CD4% and CD4 cell count as those on cART

within 2 years of trial end: 35% and 832 cells/ μ l in PTI versus 36% and 864 cells/ μ l in cART. In SMART, at 18 months after the end of the trial, CD4 cell count was still 152 cells/ μ l (95% CI -0.167 to -0.136 ; $P < 0.001$) lower in the PTI compared to the cART arms [5]. Similarly, HIV RNA suppression rates after ART resumption were similar in both arms of PENTA 11

Table 3. Associations with CD4% recovery after restarting ART following the most recent PTI (N = 48^a).

Factors	Univariable analyses		Multivariable analyses	
	Difference in mean absolute CD4% (95% CI)	P	Difference in mean absolute CD4% (95% CI)	P
Age at baseline	-0.3 (-0.9, 0.2) per year	0.25	-0.2 (-0.6, 0.2) per year	0.28
Sex				
Male	0	0.71	0	0.51
Female	-0.7 (-4.2, 2.8)		0.9 (-1.8, 3.7)	
Ethnicity				
White	0	0.75	0	0.08
Black	0.8 (-3.5, 5.0)		3.9 (0.8, 7.1)	
Asian	-2.1 (-6.9, 2.7)		3.3 (-0.3, 6.8)	
Other	-0.4 (-6.0, 5.2)		2.7 (-1.5, 7.0)	
Baseline disease stage				
A/N	0	0.39	0	0.56
B	-2.0 (-6.0, 2.0)		-0.8 (-3.8, 2.3)	
C	-2.0 (-6.7, 2.6)		1.1 (-2.6, 4.9)	
Cumulative ART exposure up to baseline	-0.1 (-0.7, 0.5) per year	0.74	0.0 (-0.6, 0.6) per year	0.93
Baseline weight-for-age z-score	-0.1 (-1.5, 1.3) per unit	0.86	-0.1 (-1.0, 0.9) per unit	0.92
Baseline CD4 percentage	6.1 (3.8, 8.3) per 10%	<0.001	5.4 (3.3, 7.5) per 10%	<0.001
Nadir CD4 percentage	1.6 (0.2, 3.1) per 10%	0.03	0.9 (-0.3, 2.1) per 10% ^b	0.13
CD4 percentage at ART re-initiation	3.9 (1.9, 5.9) per 10%	<0.001	2.3 (0.4, 4.2) per 10%	0.02
HIV RNA at ART re-initiation	(-1.6, 3.8) per log ₁₀ (copies/ml)	0.42	1.4 (-0.7, 3.6) per log ₁₀ (copies/ml)	0.18
Number of PTIs child have had				
1	0	0.05	0	0.51
2	3.8 (0.0, 7.5)		1.0 (-2.0, 4.1)	
Time since ART re-initiation ^c				
0	0	<0.001	0	<0.001
6 months	2.4 (2.0, 2.8)		2.3 (1.8, 2.7)	
1 year	4.5 (3.8, 5.2)		4.3 (3.5, 5.0)	
2 years	6.8 (5.9, 7.8)		6.6 (5.5, 7.6)	
3 years	7.1 (6.1, 8.0)		6.9 (5.9, 7.9)	

ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; PTI, planned treatment interruption.

^aTwo of the 50 children in the PTI arm were excluded: one child was undergoing a PTI at end of main trial but was still off ART at last follow-up, and one child did not have any CD4 percentage measurements after restarting ART following their last PTI.

^bThe estimated effect of nadir CD4% without adjusting for CD4% at ART re-initiation was 1.4 (95% 0.3, 2.5; $P=0.02$) per 10% and with adjustment was 0.9 (-0.3, 2.1; $P=0.13$) per 10%.

^cTime since ART re-initiation was fitted as a continuous covariate with a cubic spline (P -value for cubic term <0.001). To present the effect of time since re-initiation, the difference in CD4% at selected time points compared with time zero was estimated based on the fitted model.

(82% in PTI versus 86% in cART at 2 years post-trial), whereas in SMART, lower virologic suppression was seen in PTI adults (73% in PTI versus 84% in cART; $P<0.001$) [5]. The highest risk of adverse events in SMART was observed in those with CD4 below 350 cells/ μ l and HIV RNA above 400 copies/ml [5]; of note, very few children in PENTA 11 ever had CD4 cell count falling below 350 cells/ μ l.

Several paediatric studies have shown varying rates of CD4 decline after treatment interruptions [13,14,18], but none have reported responses after ART was resumed. The rapid rise in CD4 after ART resumption in our PTI children was likely due to a combination of reduced CD4 cell death, along with a greater capacity for the thymus to repopulate the CD4⁺ T-cell pool in children, and particularly in the very young [19]. This is in contrast to data from SMART and several adult trials showing a slow CD4 rise after ART re-initiation, with the majority failing to achieve pre-PTI CD4 cell counts [20–22]. In our study, higher baseline CD4 percentage as well as higher CD4 percentage at re-initiation were associated

with greater CD4% recovery after ART re-initiation. Nadir CD4 percentage prior to ART did not have an independent effect once CD4 percentage at ART re-initiation was adjusted for (see footnote of Table 3); this suggests that the effect of nadir CD4 was mediated via CD4 percentage at ART re-initiation, given our previous finding that during PTI, CD4 nadir was an important determinant of the magnitude of CD4 decline and hence CD4 percentage at re-initiation [8]. Importantly, duration of ART following re-initiation was also a strong predictor for CD4% recovery, with CD4 increase occurring mainly within the first 2 years back on ART ($P<0.001$ for nonlinear trend; see Table 3). This may be due to the inherently higher thymic output in children and possibly because of additional supplementation of the thymic output in response to ART [23]. This asymptotic pattern of CD4 cell recovery is in keeping with that seen following ART treatment of ART-naïve children [24]. Studies in ART-naïve children have shown that high baseline CD4%, virologic suppression, young age and female sex are associated with favourable CD4 recovery [25,26].

In the SMART trial, biomarkers of immune activation, IL-6, high-sensitivity C-reactive protein and soluble CD14 were raised in the PTI arm, particularly during periods of interruptions compared to the cART arm, and they were associated with risks for mortality, opportunistic diseases and cardiovascular and renal events [6,7,27]. Data from PENTA 11 have shown evidence of immune activation during PTI [9] but as yet, no evidence for associated clinical events, likely also due to small numbers. Whilst PTI did not appear to irreversibly impair CD4 recovery in our study, immune activation during PTI and possibly after PTI could have the potential to increase the risk for premature non-AIDS events when children reach early adulthood, and thus warrants long-term monitoring. However, it is interesting that other potential consequences of PTI were also not evident. For example, growth, which is an important and often sensitive measure of successful treatment in children and youth, were comparable between PTI and cART arms, and more recently we have reported no difference between cART and PTI arms in neurodevelopmental test scores performed cross-sectionally in the PENTA 11 children after the end of the trial [10]. Similarly, although a decline in total, low and high-density lipoprotein from baseline was seen in the first 12 weeks off ART among PTI children in the main trial [8], no differences in fasting lipids were observed between the two arms during long-term follow-up; in contrast, PTI was associated with increased low high-density lipoprotein levels in SMART [28].

Planned treatment interruption may have other consequences which may be advantageous. Children who experienced PTI were more likely to have their regimen simplified to once-daily and fixed-dose ART after restarting ART, suggesting that once time off ART has been experienced, there is an opportunity to request regimen simplification. The majority of carers (75%) and children (83%) in PENTA 11 also reported that PTI made life easier [29], and one could speculate that this might positively influence long-term adherence in a disease in which ART for life is much longer than in HIV acquired during adulthood. Others have also reported that simplification of ART by changing to a once-daily regimen enhanced treatment satisfaction, adherence and quality of life [30].

Our study has limitations including the small sample size and the lack of systematic sub-clinical evaluation for non-AIDS events such as cardiovascular complications. Our data may not be applicable to all children as we included mainly older children (median baseline age of 9 years old), the majority of whom maintained a relatively high CD4 level while on PTI. Younger children have a greater capability to regenerate CD4⁺ T cells, but also have a more rapid HIV disease progression in the absence of ART [14]. Children who undergo unplanned PTI could be at greater risks for severe immunosuppression and

HIV-related illnesses [13,18,31], although there was no evidence that children in the PTI arm adhered more poorly to ART after re-initiation [29]. Detailed immunologic and neurocognitive investigations are being undertaken annually in PENTA 11, with follow-up to 5 years post-trial. We await results of the Botswana/Baylor Antiretroviral Assessment trial in Botswana which was similar in design to PENTA 11 and also in chronic HIV infection. Results from the recently presented South African Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial [32] also provide evidence that ART could be interrupted following treatment started at age 6–12 weeks, near the time of seroconversion. Early limited ART for 1 or 2 years was associated with better clinical and mortality outcomes after 5 years, than deferred ART, and one-third of children on ART for 2 years were still off medication at trial end; of note, however, an early continuous arm was not included in this trial [32].

In conclusion, 2 years after end of PENTA 11, children who had CD4-guided PTI achieved similar immune recovery and viral suppression to those who were maintained on cART and clinical outcomes did not differ between the two arms. These data provide reassurance that no obvious long-term harm resulted from CD4-guided PTI. This contrasts with adults and may be due to children's greater potential for immune recovery. Further research is warranted to explore ART strategies such as PTI, to limit the unacceptably high rate of unstructured treatment interruptions, especially in older children and young people. Whilst considered by many to be unacceptable, judicious use of PTI may actually reduce the risks of developing ART resistance and the consequent limitation of future therapeutic options during childhood, and particularly during adolescent years.

Acknowledgements

We thank all the children, families and staff from the centres participating in the PENTA 11 (TICCH) Trial.

PENTA 11 (TICCH) Trial Committees

PENTA Steering Committee: J.-P. Aboulker, J. Ananworanich, A. Babiker, E. Belfrage, S. Bernardi, S. Blanche, A.-B. Bohlin, R. Bologna, K. Butler, G. Castelli-Gattinara, H. Castro, P. Clayden, A. Compagnucci, J.H. Darbyshire, M. Debré, A. Faye, R. de Groot, M. della Negra, A. di Biagio, D. Duiculescu, A. Faye, C. Giaquinto (chairperson), V. Giacomet, D.M. Gibb, I. Grosch-Wörner, M. Hainault, M. Lallemand, J. Levy, H. Lyall, M. Marczynska, M. Mardarescu, M.J. Mellado Peña, D. Nadal, T. Niehues, C. Peckham, J.T. Ramos Amador, L. Rosado, C. Rudin, H.J. Scherpbier, M. Sharland, M. Stevanovic, C. Thorne, P.A. Tovo, G.

Tudor-Williams, N. Valerius, A.S. Walker, S. Welch, U. Wintergerst.

PENTA 11 Executive Committee: J.P. Aboulker, A. Babiker, D.M. Burger, A. Compagnucci, J.H. Darbyshire, M. Debré, C. Giaquinto, D.M. Gibb, H. Green, L. Harper, N. Klein, M. Lallemand, H. Lyall, L. Mofenson, J. Moye, D. Nadal, Y. Saïdi.

PENTA 11 Pharmacology Group: D.M. Burger, T.R. Cressey, E. Jacqz-Aigrain, S. Khoo, M. Regazzi, J.M. Tréluyer.

PENTA 11 Immunology/Virology Group: A. De Rossi, N. Klein, J. Moye, N. Ngo-Giang-Huong, M.A. Muñoz Fernandez, D. Pillay.

PENTA 11 Data Safety and Monitoring Committee: C. Hill (Chair until 2009), P. Lepage, A. Pozniak (Chair 2009 -), S. Vella, G. Chêne, T. Vesikari.

Trials centres

INSERM SC10, France: J.P. Aboulker, A. Compagnucci, G. Hadjoui, S. Léonardo, Y. Riault, Y. Saïdi.

MRC Clinical Trials Unit, UK: A. Babiker, J. Bleier, L. Buck, H. Castro, J.H. Darbyshire, T. Duong, L. Farrelly, S. Forcat, D.M. Gibb, L. Harper, L. Harrison, J. Horton, D. Johnson, S. Moore, C. Taylor, A.S. Walker.

PHPT, Thailand: S. Chalermpanmetagul, T.R. Cressey, R. Peongjakta, W. Khamjakkaw, K. Than-in-at, S. Chailert, G. Jourdain, M. Lallemand, S. Le Coeur, N. Ngo-Giang-Huong.

Clinical sites (Pharmacists (P), Virologists/immunologists(L) Psychologists (PS))

France: Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon/ Hôpital Edouard Herriot, Lyon: S. Corradini, D. Floret, P. Costanzo (PS) T.T. Le Thi (L); Hôpital de

l'Archet, Nice: F. Monpoux, S. Mellul (L), I. Caranta (PS); Hôpital Cochin Port-Royal, Paris: N. Boudjoudi, G. Firtion, M. Denon, E. Charlemaïne (Ps), F. Picard (L); Hôpital Robert Debré, Paris: A. Faye, E. Hellier (Ps), C. Heuninck (PS), F. Damond (L); G. Alexandre (L); Hôpital Purpan, Toulouse: J. Tricoire, M. Antras, C. Lachendowier (PS), F. Nicot (L); Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris: A. Krivine (L); D. Rivaux.

Germany: Universitäts-kinderkliniken, Munich: U. Wintergerst, G. Notheis, G. Strotmann, S. Schlieben.

Italy: Università di Padova: C. Giaquinto, O. Rampon, V. Boscolo (PS), M. Zanchetta (L); Università di Genova: R. Rosso*, F. Ginocchio, C. Viscoli, A. di Biagio;

Ospedale Bambino Gesù, Rome: G. Castelli-Gattinara, S. Bernardi, A. Martino, G. Pontrelli, S. Baldassar (PS), C. Concato (L); Ospedale S. Chiara, Trento: A. Mazza, V. Boscolo (PS), G. Rossetti (L).

Poland: Medical University of Warsaw/Regional Hospital of Infectious Diseases, Warsaw: M. Marczyńska, S. Dobosz, A. Oldakowska, J. Popielska, M. Kaffik, J. Stanczak (L), G. Stanczak (L), T. Dyda (L), M. Kruk (PS).

Spain: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid: M.I. González Tomé, P. Rojo Conejo, R. Delgado García (L), M.T. Fernandez Gonzalez, G. Medin (PS); Hospital Carlos III, Madrid: M. José Mellado Peña, P. Martín Fontelos, M., I. Garcia Mellado, A.F. Medina, B. Ascencion (L); Hospital Universitario de Getafe, Madrid: J.T. Ramos Amador, I. Garcia Bermejo (L); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: D., M.L. Navarro Gomez, J. Saavedra, C. Prieto (L), J.L. Jimenez (L), M.A. Muñoz-Fernandez (L), A. Garcia Torre (L); Hospital Infantil La Paz, Madrid: M.I. de José Gómez, M.C. García Rodriguez; Hospital Materno-Infantil, Málaga: D. Moreno Pérez, E. Núñez Cuadros; Hospital Infantil La Fe, Valencia: F. Asensi-Botet, C. Otero Reigada, M.D. Pérez Tamarit, R. Vilalta (PS), J.M. Molina Moreno (L).

Switzerland: University Children's Hospital, Zurich: D. Nadal, Truninger Rainer (PS), National Laboratory for Retrovirus, Zurich: J. Schupbach, M. Rutishauser.

Thailand: HIV-NAT, the Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok: T. Bunupuradah, J. Ananworanich, O. Butterworth, C. Phasomsap, W. Prasitsuebsai, T. Chuanjaroen, T. Jupimai, S. Ubolyam (L), P. Phanuphak, T. Puthanakit, C. Pancharoen; Nakornping Hospital, Chaing Mai: S. Kanjanavanit, T. Namwong, W. Punsakoon, S. Payakachat, D. Chutima, M. Raksasang, W. Punsakoon (PS), S. Payakachat (PS).

UK: Imperial College Hospital Healthcare Trust, London: H. Lyall, G. Tudor-Williams, C. Foster, D. Hamadache, S. Campbell, C. Newbould, C. Monrose, A. Abdulla, A. Walley, D. Melvin (PS), D. Patel (P), S. Kaye (L); Chelsea and Westminster Hospital, London: H. Lyall, P. Seery, D. Hamadache, A. Rankin (PS), A. Wildfire (L); Great Ormond Street Hospital for Children, London: V. Novelli, D.M. Gibb, N. Klein, D. Shingadia, K. Moshal, J. Flynn, M. Clapson, L. Farrelly, A. Allen, L. Spencer, C. Rackstraw, B. Ward, K. Parkes, M. Depala (P), M. Jacobsen (L), H. Poulosom (L), L. Barkley (PS), J. Miah (PS), D. Melvin (PS), P. Lurie (PS), C. Keane (PS); University Hospital of North Staffordshire, Stoke on Trent: P. McMaster, M. Phipps, J. Orendi, C. Farmer; Newham University Hospital: S. Liebeschuetz, O. Sodeinde, D. Shingadia, S. Wong, V. Bostock (PS); Birmingham Heartlands Hospital: S. Welch, Y. Heath, S.

Scott, K. Gandhi (P); University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust University Hospital: P. Lewis, J. Daghli, K. Miles, L. Summerhill (PS); Royal Free and University College Medical School, London: D. Pillay (L); Derbyshire Childrens Hospital: B. Subramaniam.

USA: SUNY Upstate Medical University, Syracuse NY: L. Weiner, M. Famiglietti; Howard University Hospital, Washington DC: S. Rana, P. Yu, J. Roa; Children's Diagnostic & Treatment Center, Ft. Lauderdale, FL: A. Puga, A. Haerry.

Role of each co-authors

Name	Study design	Collect data	Analysis	Writing manuscript	Review draft of manuscript before submission
Torsak Bunupuradah		X		X	X
Trinh Duong			X	X	X
Alexandra Compagnucci	X	X			X
Paddy McMaster		X			X
Stefania Bernardi	X	X			X
Suparat Kanjanavanit		X			X
Osvalda Rampon		X			X
Albert Faye	X	X			X
Yacine Saïdi	X	X			X
Yoann Riault		X			X
Anita De Rossi	X	X			X
Nigel Klein	X				X
Jintanat Ananworanich	X	X		X	X
Diana Gibb	X	X	X	X	X

The preliminary analysis of this study was presented as an oral presentation at the 3rd International Workshop on HIV Pediatrics, 15 – 16 July 2011, Rome, Italy.

The research leading to these results has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement n.201057 (PENTA LABNET) and grant agreement n. 260694 (EUROCOORD).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* **CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.** *N Engl J Med* 2006; **355**:2283–2296.
- Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, Prasithsirikul W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, *et al.* **CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial.** *Lancet* 2006; **368**:459–465.
- Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, *et al.* **CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial.** *Lancet* 2006; **367**:1981–1989.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, *et al.* **Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study.** *AIDS (London, England)* 2007; **21**:1957–1963.
- El-Sadr WM, Grund B, Neuhaus J, Babiker A, Cohen CJ, Darbyshire J, *et al.* **Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial.** *Annals Internal Med* 2008; **149**:289–299.
- Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, *et al.* **Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection.** *PLoS Med* 2008; **5**:e203.
- Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, *et al.* **Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection.** *J Infect Dis* 2009; **200**:973–983.
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS. **Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood.** *AIDS* 2010; **24**:231–241.
- Sefe D, Klein N, Mosconi I, Ricci E, Castro, H (nee Green), Jacobsen M, *et al.*, on behalf of the PENTA Steering Committee. **Immunologic and viral dynamics among HIV-infected children after planned treatment interruption: a substudy of the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 11 trial.** *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, 16–19 February 2010.
- Ramos J, Melvin D, Medin G, Compagnucci A, Bleier J, Boscolo V, *et al.*, on behalf of the PENTA Steering Committee. **Neurocognitive and Quality of Life Outcomes in Children after Planned Treatment Interruptions: the randomized PENTA 11 trial.** *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, 5–8 March 2012.
- Zou G. **A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data.** *Am J Epidemiol* 2004; **159**:702–706.
- Durrleman S, Simon R. **Flexible regression models with cubic splines.** *Stat Med* 1989; **8**:551–561.
- Siberry GK, Patel K, Van Dyke RB, Hazra R, Burchett SK, Spector SA, *et al.* **CD4+ lymphocyte-based immunologic outcomes of perinatally HIV-infected children during antiretroviral therapy interruption.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**:223–229.
- Fortuny C, Noguera-Julian A, Alsina L, Bellido R, Sanchez E, Munoz-Almagro C, *et al.* **Impact of CD4 T cell count on the outcome of planned treatment interruptions in early-treated human immunodeficiency virus-infected children.** *Pediatric Infect Dis J* 2011; **30**:435–438.
- Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, *et al.* **Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study.** *Lancet* 2011; **377**:1580–1587.
- Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, *et al.* **Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up.** *J Infect Dis* 2008; **197**:1145–1155.
- Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. **Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age.** *PLoS One* 2011; **6**:e18742.
- Gibb DM, Duong T, Leclézio VA, Walker AS, Verweel G, Dunn DT. **Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection.** *Pediatric Infect Dis J* 2004; **23**:446–450.
- Gibb DM, Newberry A, Klein N, de Rossi A, Grosch-Woerner I, Babiker A. **Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children.** Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee. *Lancet* 2000; **355**:1331–1332.
- Chen RY, Westfall AO, Raper JL, Cloud GA, Chatham AK, Acosta EP, *et al.* **Immunologic and virologic consequences of temporary antiretroviral treatment interruption in clinical practice.** *AIDS Res Human Retroviruses* 2002; **18**:909–916.
- Ananworanich J, Siangphoe U, Hill A, Cardiello P, Apateerapong W, Hirschel B, *et al.* **Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39**:523–529.
- Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, Arlotti M. **Safety and factors predicting the duration of first and second treatment interruptions guided by CD4+ cell counts in patients with chronic HIV infection.** *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**:520–526.

23. Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, *et al.* **Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy.** *AIDS (London, England)* 2008; **22**:2267–2277.
24. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, *et al.* **Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution.** *J Infect Dis* 2012; **205**:548–556.
25. Puthanakit T, Kerr S, Ananworanich J, Bunupuradah T, Boonrak P, Sirisanthana V. **Pattern and predictors of immunologic recovery in human immunodeficiency virus-infected children receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy.** *Pediatric Infect Dis J* 2009; **28**:488–492.
26. Renner L, Prin M, Li FY, Goka B, Northrup V, Paintsil E. **Time to and predictors of CD4+ T-lymphocytes recovery in HIV-infected children initiating highly active antiretroviral therapy in Ghana.** *AIDS Res Treat* 2011; **2011**:1–9.
27. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, *et al.* **Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection.** *J Infect Dis* 2010; **201**:1788–1795.
28. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, Cooper DA, Hoy J, Kuller L, *et al.* **Inflammation predicts changes in high-density lipoprotein particles and apolipoprotein A1 following initiation of antiretroviral therapy.** *AIDS (London, England)* 2011; **25**:2133–2142.
29. Harrison L, Hamadache D, Bunupuradah T, Mazza A, Ramos J T, Flynn J, *et al.*, on behalf of the PENTA 11 Trial Steering Committee. **Adherence to ART and acceptability of planned treatment interruptions (PTI) in the PENTA 11 trial (treatment interruption in children with chronic HIV-infection).** Poster number P 90. *1st International Workshop on HIV Pediatrics*, Cape Town, SA, 17–18 July 2009.
30. DeJesus E, Ruane P, McDonald C, Garcia F, Sharma S, Corales R, *et al.* **Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine.** *HIV Clin Trials* 2008; **9**:103–114.
31. Saitoh A, Foca M, Viani RM, Heffernan-Vacca S, Vaida F, Lujan-Zilbermann J, *et al.* **Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection.** *Pediatrics* 2008; **121**:e513–e521.
32. Cotton M, Violarì A, Gibb D, Otwombe K, Josipovic D, Panchia R, *et al.* **Early ART followed by Interruption Is Safe and Is Associated with Better Outcomes than Deferred ART in HIV+ Infants: Final Results from the 6-Year Randomized CHER Trial, South Africa.** *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco, 5–8 March 2012.

Neurocognition and quality of life after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruption

Jintanat Ananworanich^{a,*}, Diane Melvin^b, Jose T.R. Amador^c,
Tristan Childs^{d,†}, Gabriela Medin^c, Valentina Boscolo^e,
Alexandra Compagnucci^f, Suparat Kanjanavanit^g, Samuel Montero^d,
Diana M. Gibb^d, on behalf of the PENTA 11 Study Group

Objective: Understanding the effects of antiretroviral treatment (ART) interruption on neurocognition and quality of life (QoL) are important for managing unplanned interruptions and planned interruptions in HIV cure research.

Design: Children previously randomized to continuous (continuous ART, $n = 41$) vs. planned treatment interruption (PTI, $n = 47$) in the Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 11 study were enrolled. At study end, PTI children resumed ART. At 1 and 2 years following study end, children were assessed by the coding, symbol search and digit span subtests of Wechsler Intelligence Scale for Children (6–16 years old) or Wechsler Adult Intelligence Scale (≥ 17 years old) and by Pediatrics QoL questionnaires for physical and psychological QoL. Transformed scaled scores for neurocognition and mean standardized scores for QoL were compared between arms by t -test and Mann–Whitney U test, respectively. Scores indicating clinical concern were compared (< 7 for neurocognition and < 70 for QoL tests).

Results: Characteristics were similar between arms with a median age of 12.6 years, CD4⁺ of 830 cells/ μ l and HIV RNA of 1.7 log₁₀copies/ml. The median cumulative ART exposure was 9.6 in continuous ART vs. 7.7 years in PTI ($P = 0.02$). PTI children had a median of 12 months off ART and had resumed ART for 25.2 months at time of first assessment. Neurocognitive scores were similar between arms for all tests. Physical and psychological QoL scores were no different. About 40% had low neurocognitive and QoL scores indicating clinical concern.

Conclusion: No differences in information processing speed, sustained attention, short-term memory and QoL functioning were observed between children previously randomized to continuous ART vs. PTI in the PENTA 11 trial.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2016, **30**:1075–1081

Keywords: antiretroviral therapy, children, HIV, neurocognition, neurodevelopment, quality of life, treatment interruption

^aThe HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, The Thai Red Cross AIDS Research Center, Bangkok, Thailand, ^bImperial College Healthcare NHS Trust, London, UK, ^cHospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain, ^dMRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, London, UK, ^eClinica Pediatrica, University of Padova, Padova, Italy, ^fInserm-ANRS SC10-US19, Villejuif, France, and ^gNakornping Hospital, Chiang Mai, Thailand
Correspondence to Jintanat Ananworanich, U.S. Military HIV Research Program, 6720A Rockledge Drive, Suite 400, Bethesda, Maryland, 20817, USA.

E-mail: jananworanich@hivresearch.org

* Present address: U.S. Military HIV Research Program, Walter Reed Army Institute of Research, Henry M. Jackson Foundation for the Advancement, of Military Medicine, Bethesda, Maryland, USA.

† Present address: Public Health England, London, USA.

Received: 8 April 2015; revised: 8 December 2015; accepted: 16 December 2015.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001011

Introduction

Severe forms of HIV-associated brain insult or HIV encephalopathy have fortunately become less common since the widespread use of antiretroviral therapy (ART). However, milder but static forms of neurocognitive impairment (NCI) afflict up to half of children living with HIV [1–3], and may compromise their successful transition into adulthood. Advanced HIV disease and unsuppressed HIV viremia are predictors of poor neurocognition as well as quality of life (QoL) [4–6]. Therefore, ART interruption may negatively impact these factors.

Here we capitalize on the unique opportunity to assess neurocognition and QoL in children who were randomized to continuous ART vs. CD4⁺-guided planned treatment interruption (PTI) in the Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 11 trial [7]. At the end of the trial, PTI children were advised to reinstate ART and after 2 years of ART resumption, similar clinical, immunological, and virological outcomes were observed between arms [8]. However, neurocognition and QoL have not yet been compared. As the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study in adults showed excessive risks for adverse outcomes with PTI even after ART was reinstated [9], we conducted this substudy to compare neurocognition and QoL at 1 and 2 years following the end of the PENTA 11 study. Although PTI is not a recommended treatment strategy, this study is relevant to the treatment of HIV-infected children because unplanned ART interruption is not infrequent, particularly in adolescents [10], and treatment interruption may be a critical component of future HIV cure research [11]. Understanding the effects of ART interruption on neurocognition and QoL could inform monitoring and intervention of these children.

Methods

This is a substudy of the PENTA 11 trial (ISRCTN36694210) in which virally suppressed HIV-infected children were randomized to either 72 weeks of continuous ART vs. PTI as previously described [7]. At trial end in May 2008, ART was reinstated in PTI children and routine HIV care data were collected in both arms for 5 years as part of the long-term cohort study [8]. In addition, children were offered enrollment in this substudy with annual neurocognitive and QoL assessments; here we include data from years 1 and 2. The neurocognitive measures were three subscales (coding, symbol search, and digit span) from either the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV for those aged 6 to <17 years old) or the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS IV for those aged ≥17 years old). Scaled

scores rather than raw scores are reported as these are corrected for age and are comparable for the WISC and WAIS scales. The coding and symbol search subscales assess speed of information processing and sustained attention, whereas digit span assesses short-term memory. These tests were selected because they evaluate cognitive domains that have been reported as most vulnerable to the effects of HIV (short-term memory, attention, and processing speed) and they depend less on verbal or language comprehension, therefore, maximizing data fidelity across ethnic and language contexts. Additionally, participating sites had experience administering these tests.

Children and carers were also separately asked to complete Pediatrics Quality of Life (PedsQL) questionnaires [12]. These scales contain 23 items about physical, emotional, social, and school functions. There are age appropriate versions from 5 to more than 18 years old. All items were rated on a 5-point rating scale and scores were then standardized on 100-point scale in which higher scores reflected better QoL. Carers gave their consent and consent/assent was obtained from children according to local practices. The study was approved by Ethics Committees for all participating sites.

Data Analysis

The neurocognitive raw scores were transformed into normative scaled scores; means on each scale were computed and the number of children with a scaled score below seven was obtained. This cutoff represents scores significantly below the test mean compared with others of the same age. On the PedsQL, overall mean scores for physical and psychosocial functions were computed, as were scores of 70 or less on any scale. This cutoff has been used to indicate clinical concern [13].

Differences between mean continuous ART and PTI arm scores were tested for each neurocognitive test and QoL assessment score, using an independent samples *t*-test and Mann–Whitney U test, respectively. This outcome was analyzed using exact logistic regression to test for differences between the two arms, with the analysis adjusted for sex, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) class C status, nadir CD4%, and continent. An identical sensitivity analysis was also performed by excluding children with HIV encephalopathy.

Results

Of 101 children (51 continuous ART and 50 PTI) from the PENTA 11 trial who were eligible for inclusion, 88 children from seven countries participated in this substudy (41 continuous ART and 47 PTI). Table 1 shows the characteristics of the children at time of their

Table 1. Characteristics of children at time of their first neurocognitive and quality of life assessment.

	Total (n = 88) ^a	Children in CT arm (n = 41) (73% of all children in CT arm)	Children in PTI arm (n = 47) (84% of all children in PTI arm)	P value
Median (IQR) age	12.6 (9.6–15.2)	12.9 (10.1–15.3)	12.6 (9.5–14.4)	0.77
Women, n (%)	50 (57%)	25 (61%)	25 (53%)	0.46
Ethnicity, n (%)				
White	33 (38%)	14 (34%)	19 (40%)	0.72
Black	22 (25%)	9 (22%)	13 (28%)	
Asian/Thai	22 (25%)	12 (29%)	10 (21%)	
Other	11 (13%)	6 (15%)	5 (12%)	
CDC clinical stage C	25 (28%)	16 (39%)	9 (19%)	0.04
Weight for age Z score	−0.3 (−1.2 –0.8)	−0.3 (−1.5 –1.1)	−0.3 (−1.2 –0.4)	0.75
Height for age Z score	−0.5 (−1.6 –0.5)	−0.4 (−1.7 –0.5)	−0.5 (−1.4 –0.5)	0.74
Median (IQR) nadir CD4%	17 (12–24)	18 (12–28)	16 (11–22)	0.08
Median (IQR) CD4%	36 (32–40)	38 (34–40)	34 (29–40)	0.03
Median (IQR) CD4 ⁺ cell count (cells/μl)	830 (693–1058)	866 (750–1065)	814 (630–981)	0.27
Median (IQR) HIV RNA (log ₁₀ copies/ml)	1.7 (1.6–1.7)	1.7 (1.6–1.7)	1.7 (1.7–2.0)	0.08
Current ART regimen, n (%)				
Efavirenz	26 (30%)	11 (27%)	15 (32%)	0.60
Nevirapine	24 (27%)	13 (32%)	11 (23%)	
Boosted PI	6 (7%)	3 (7%)	3 (6%)	
Unboosted PI	21 (24%)	10 (24%)	11 (23%)	
PI and NNRTI	5 (6%)	3 (7%)	2 (4%)	
Off ART	4 (5%)	0 (0%)	4 (9%)	
Other	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	
Median (IQR) cumulative ART exposure (years)	8.3 (6.0–11.0)	9.6 (7.1–12.4)	7.7 (5.2–10.5)	0.02
Median (IQR) cumulative time of ART interruption (months)	–	Not applicable	12.0 (7.0–18.2)	
Median (IQR) time since ART interruption (months)	–	Not applicable	25.2 (18.9–31.2)	

These characteristics were collected one year after the main PENTA 11 trial ended and children had their first neurocognitive and quality of life assessments. ART, antiretroviral therapy; CT, continuous antiretroviral treatment; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; PTI, partial treatment interruption.

^aParticipating sites in: France, Ireland, Italy, Poland, Spain, Switzerland, and United Kingdom.

first assessment 1 year after the main trial ended. Both the continuous ART and PTI groups were similar in age, sex, ethnicity, and HIV-related factors except that there tended to be more CDC grade C illnesses in the continuous ART arm ($P=0.05$) and CD4% was slightly lower in PTI arm although very similar at 2 years [8]. Two continuous ART children had HIV encephalopathy but none in the PTI arm. The cumulative time on ART was longer in the continuous ART arm. The PTI children had about 1 year of ART interruption and had been back on ART for about 2 years at the time of their first neurocognitive and QoL assessment.

Table 2 shows the neurocognitive and PedsQL outcomes. The mean scaled scores and the proportion with low scaled scores for all three neurocognitive tasks were not significantly different between arms for both years 1 and 2. In year 1, 38% had scaled score below seven on at least one test, with low scores observed in 18% for symbol search, 20% for coding, and 20% for digit span. In year 2, the scaled scores and proportion of children with low scores were similar between arms. There were no significant changes between year 1 and 2 for all neurocognitive subscales except for a trend toward fewer children having low scores in year 2 for symbol search and digit span.

The mean scores on the physical or psychological scales of the PedsQL were similar for those in the continuous ART and PTI arms for the carer reports for years 1 and 2; physical but not psychological scores for the child were lower in the PTI arm in year 2 only (Table 2). The proportions of children with low scores, that is, less than 70, on either the physical or the psychological scale were not different between arms. Combining the two arms found the percentage of all children scoring less than 70 in year 1 to be 14% for the physical scale and 28% for the psychosocial scale; results were similar in year 2 (Table 2). Carers reported a higher level of concern in most areas than the children. The neurocognitive and QoL outcomes did not change when children with HIV encephalopathy were excluded.

Discussion

Although continuous ART is the standard of care, adherence to ART is not easy and clinicians are faced with managing unplanned ART interruptions in children and teenagers [10,14]. The randomized PENTA 11 study offers a unique opportunity to evaluate if ART interruption guided by CD4⁺ had adverse neurocognitive

Table 2. Neurocognitive and quality of life outcomes.

	Neurocognitive outcomes			P value
	Total (n = 88)	Children in CT arm (n = 41)	Children in PTI arm (n = 47)	
Neurocognitive tasks		Mean scaled score (SD)	Mean scaled score (SD)	
Symbol search				
Year 1	9.2 (3.0)	8.9 (2.9)	9.6 (3.0)	0.28
Year 2	9.6 (2.8)	9.8 (3.1)	9.4 (2.5)	0.48
Coding				
Year 1	8.8 (3.1)	8.4 (3.1)	9.2 (3.2)	0.22
Year 2	8.7 (2.8)	8.7 (3.0)	8.8 (2.7)	0.86
Digit span				
Year 1	9.5 (3.2)	9.1 (3.2)	9.9 (3.3)	0.29
Year 2	9.5 (3.0)	9.2 (2.8)	9.8 (3.2)	0.40
Neurocognitive tasks		N with mean scaled score <7 (%)	N with mean scaled score <7 (%)	
Symbol search				
Year 1	15 (18)	10 (25)	5 (12)	0.14
Year 2	10 (13)	5 (14)	5 (13)	>0.99
Coding				
Year 1	17 (20)	9 (23)	8 (18)	0.59
Year 2	17 (22)	7 (18)	10 (26)	0.60
Digit span				
Year 1	17 (20)	10 (24)	7 (16)	0.28
Year 2	11 (14)	7 (18)	4 (10)	0.25
		Quality-of-life outcomes		
		Children in CT arm (n = 41) (73% of all children in CT arm)	Children in PTI arm (n = 47) (84% of all children in PTI arm)	P value
PEDsQL – child report scales		Mean score (SD)	Mean score (SD)	
Physical functioning				
Year 1	82.8 (14.7)	86.1 (10.6)	80.0 (17.1)	0.15
Year 2	86.0 (13.9)	89.6 (11.3)	82.5 (15.4)	0.04
Psychosocial functioning				
Year 1	74.9 (15.7)	75.3 (16.3)	74.5 (15.4)	0.77
Year 2	78.2 (12.4)	79.5 (10.8)	77.0 (13.8)	0.44
PEDsQL – carer report scales				
Physical functioning				
Year 1	77.9 (20.1)	79.3 (20.4)	76.6 (20.1)	0.40
Year 2	80.6 (21.1)	81.2 (21.8)	80.1 (20.7)	0.51
Psychosocial functioning				
Year 1	72.0 (17.0)	70.6 (17.7)	73.3 (16.3)	0.46
Year 2	73.4 (15.4)	73.8 (14.0)	73.0 (16.7)	0.95
PEDsQL – child report scales		N with mean score <70 (%)	N with mean score <70 (%)	
Physical functioning				
Year 1	11 (14)	2 (5)	9 (21)	0.17
Year 2	11 (14)	3 (8)	8 (21)	0.48
Psychosocial functioning				
Year 1	22 (28)	10 (27)	12 (28)	>0.99
Year 2	17 (22)	7 (19)	10 (26)	0.66
PEDsQL – carer report scales				
Physical functioning				
Year 1	24 (29)	11 (28)	13 (31)	>0.99
Year 2	18 (25)	8 (24)	10 (26)	>0.99
Psychosocial functioning				
Year 1	30 (37)	17 (43)	13 (31)	0.29
Year 2	25 (35)	12 (35)	13 (34)	>0.99

CT, continuous antiretroviral treatment; PTI, partial treatment interruption

and QoL consequences. Here we demonstrated that children who had interrupted ART for about a year and subsequently resumed ART for an average of 2 years performed similarly on information processing speed, sustained attention and short-term memory compared with those who had not interrupted therapy. Almost 40%

had scores below those of healthy children, illustrating the chronic stable NCI that continues to be prevalent in children living with HIV [1,3]. QoL scores were also similar between randomized arms but approximately one-third of children had scores in the range that indicate clinical concern.

HIV affects the brain directly by infecting resident macrophages and astrocytes, and indirectly, by triggering inflammatory responses – both processes could be more pronounced in the immature brain [15,16]. HIV proteins such as gp120, Tat, Nef, and Vpr can also be neurotoxic by causing neuronal cell death when released from HIV-infected cells, possibly leading to functional impairment [17]. Consequently, the magnitude and duration of HIV viremia predicts NCI [18] leading to our concern of adverse consequences in the interrupted arm of this study. No studies have investigated the effects of ART interruption on neurocognition and QoL but inferences could be drawn from those that evaluate timing of ART on these factors. The Pediatric Randomized to Early versus Deferred Initiation in Cambodia and Thailand study randomized children who were about 6 years old to initiating ART at CD4⁺ 15–24% vs. deferring until CD4⁺ less than 15% and did not find differences in intelligent quotients and psychomotor performance nor QoL scores after 3 years [19,20]. However, the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy study observed poorer neurocognitive outcomes in infants who were randomized to defer ART until CD4⁺ ~25% vs. those who initiated before 3 months of age [21]. These data suggest that brain insult from HIV likely occurs early during infancy [22,23]; therefore, delayed ART or ART interruption might not have an apparent effect on brain functioning in older children. A consistent finding across studies remains that a significant proportion of children with HIV perform poorer on neurocognitive and QoL tests [4–6]. The impaired information processing, sustained attention and short-term memory observed in our patients could potentially have long-term adverse consequences on school and social functioning [24]. This is further supported by the low scores on these subscales of the QoL in our children (data not shown).

Our study is limited by the lack of assessment at baseline or during ART interruption; therefore, any prior differences between arms cannot be accounted for. Because a comprehensive battery of assessments was not performed, subtle differences between arms could have been missed. Importantly, psychosocial and environmental data relevant to neurocognition and QoL were not collected. The duration of follow-up was relatively short, and NCI may become apparent later when children are older and required to engage in complex tasks. More of the continuous ART arm children were in the CDC C advanced HIV stage at the beginning of the main trial (64 vs. 32% in PTI), and fewer (73%) participated in the neurocognitive substudy compared with 84% of PTI children. This may have contributed to the favorable outcome observed in the PTI arm. However, both arms experienced no deaths or CDC C events during the entire follow-up duration.

The HIV field was reinvigorated with the news of HIV remission in the Mississippi baby [25], which sadly turned

out not to be sustained [26]. In HIV cure research, intensively monitored antiretroviral pause (iMAP) is being employed as the ultimate test for a cure. iMAP is defined as a pause in ART that is accompanied by frequent monitoring for viral load rebound followed by a prompt resumption of treatment if rebound occurs [27]. Several studies involving administration of therapeutic vaccines with and without iMAP are being planned [28,29]. Our study provides reassuring information that no short-term neurocognitive and QoL effects from treatment interruption were observed. However, as these cure studies progress and include early treated children who may have preserved cognitive function, the effects of treatment interruption on neurocognition should be closely observed.

Finally, millions of children with HIV around the world are entering adolescence. Future research should focus on understanding their development of executive function including decision-making, planning, and self-regulation by taking into account the psychosocial and environmental contexts [30,31]. It will be important to leverage opportunities to study neurocognitive functioning in the context of treatment trials including pediatric cure trials to optimize performance and successful transition of youth with HIV into the work force.

Acknowledgements

We thank all the children, families, and staff from the centers participating in the PENTA 11 (TICCH) trial.

Sources of support: PENTA is a coordinated action of the European Commission/European Union, supported by the seventh framework programme (FP7/2007–2013) under the Eurocoord grant agreement number 260694, the sixth framework contract number LSHP-CT-2006-018865, the fifth framework programme contract number QLK2-CT-2000-00150, and by the PENTA Foundation.

Disclaimer: The views expressed are those of the authors and should not be construed to represent the positions of the US Army or the Department of Defense.

PENTA 11 (TICCH) Trial Committees

PENTA Steering Committee: J.-P. Aboulker, J. Ananworanich, A. Babiker, E. Belfrage, S. Bernardi, R. Bologna, D. Burger, K. Butler, G. Castelli-Gattinara, H. Castro, P. Clayden, A. Compagnucci, T. Cressey, J.H. Darbyshire, M. Debré, R. de Groot, M. della Negra, A. di Biagio, A. De Rossi, D. Duicelescu (deceased), A. Faye, C. Giaquinto (chairperson), V. Giacomet, D.M. Gibb, I. Grosch-Wörner, M. Hainault, N. Klein, M. Lallemand, J. Levy, H. Lyall, M. Marczyńska, L. Marques, M. Mardarescu, M.J. Mellado Peña, D. Nadal, E. Nastouli, L. Naver, T. Niehues, C. Peckham, D. Pillay, J. Popieska, J.T. Ramos Amador, P. Rojo Conejo, L. Rosado, R. Rosso

(deceased), C. Rudin, H.J. Scherpbier, M. Sharland, M. Stevanovic, C. Thorne, P.A. Tovo, G. Tudor-Williams, A. Turkova, N. Valerius, A. Volokha, A.S. Walker, S. Welch, U. Wintergerst.

PENTA 11 Executive Committee: J.P. Aboulker, A. Babiker, D.M. Burger, A. Compagnucci, J.H. Darbyshire, M. Debré, C. Giaquinto, D.M. Gibb, H. Green, L. Harper, N. Klein, M. Lallemand, H. Lyall, L. Mofenson, J. Moye, D. Nadal, Y. Saïdi.

PENTA 11 Pharmacology Group: D.M. Burger, T.R. Cressey, E. Jacqz-Aigrain, S. Khoo, M. Regazzi, J.M. Tréluyer.

PENTA 11 Immunology/Virology Group: A. De Rossi, N. Klein, J. Moye, N. Ngo-Giang-Huong, M.A. Muñoz Fernandez, D. Pillay.

PENTA 11 Data Safety and Monitoring Committee: C. Hill (chair until 2009), P. Lepage, A. Pozniak (Chair 2009), S. Vella, G. Chêne, T. Vesikari.

Trials centers

INSERM SC10, France: J.P. Aboulker, A. Compagnucci, G. Hadjou, S. Léonardo, Y. Riault, Y. Saïdi.

MRC Clinical Trials Unit, UK: A. Babiker, J. Bleier, L. Buck, H. Castro, J.H. Darbyshire, T. Duong, L. Farrelly, S. Forcat, D.M. Gibb, L. Harper, L. Harrison, J. Horton, D. Johnson, S. Montero, C. Taylor, A.S. Walker.

PHPT, Thailand: S. Chalermpanmetagul, T.R. Cressey, R. Peongjakta, W. Khamjakkaew, K. Than-in-at, S. Chailert, G. Jourdain, M. Lallemand, S. Le Coeur, N. Ngo-Giang-Huong.

Clinical sites: Pharmacists (P), Virologists/immunologists (L) Psychologists (PS).

France: Hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon/Hôpital Edouard Herriot, Lyon: S. Corradini, D. Floret, P. Costanzo (PS) T.T. Le Thi (L); Hôpital de.

l'Archet, Nice: F. Monpoux, S. Mellul (L), I. Caranta (PS); Hôpital Cochin Port-Royal, Paris: N. Boudjoudi, G. Firtion, M. Denon, E. Charlemaïne (Ps), F. Picard (L); Hôpital Robert Debré, Paris: A. Faye, E. Hellier (Ps), C. Heuninck (PS), F. Diamond (L); G. Alexandre (L); Hôpital Purpan, Toulouse: J. Tricoire, M. Antras, C. Lachen-dowier (PS), F. Nicot (L); Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris: A. Krivine (L); D. Rivaux.

Germany: Universitäts-kinderkliniken, Munich: U. Wintergerst, G. Notheis, G. Strotmann, S. Schlieben.

Italy: Università di Padova: C. Giaquinto, O. Rampon, V. Boscolo (PS), M. Zanchetta (L); Università di Genova: R.

Rosso*, F. Ginocchio, C. Viscoli, A. di Biagio; Ospedale Bambino Gesù, Rome: G. Castelli-Gattinara, S. Bernardi, A. Martino, G. Pontrelli, S. Baldassar (PS), C. Concato (L); Ospedale S. Chiara, Trento: A. Mazza, V. Boscolo (PS), G. Rossetti (L).

Poland: Medical University of Warsaw/Regional Hospital of Infectious Diseases, Warsaw: M. Marczyńska, S. Dobosz, A. Oldakowska, J. Popielska, M. Kaflik, J. Stanczak (L), G. Stanczak (L), T. Dyda (L), M. Kruk (PS).

Spain: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid: M.I. González Tomé, P. Rojo Conejo, R. Delgado García (L), M.T. Fernandez Gonzalez, G. Medin (PS); Hospital Carlos III, Madrid: M. José Mellado Peña, P. Martín Fontelos, M.I. Garcia Mellado, A.F. Medina, B. Ascension (L); Hospital Universitario de Getafe, Madrid: J.T. Ramos Amador, I. Garcia Bermejo (L); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: D.M.L. Navarro Gomez, J. Saavedra, C. Prieto (L), J.L. Jimenez (L), M.A. Muñoz-Fernandez (L), A. Garcia Torre (L); Hospital Infantil La Paz, Madrid: M.I. de José Gómez, M.C. García Rodriguez; Hospital Materno-Infantil, Málaga: D. Moreno Pérez, E. Núñez Cuadros; Hospital Infantil La Fe, Valencia: F. Asensi-Botet, C. Otero Reigada, M.D. Pérez Tamarit, R. Vilalta (PS), J.M. Molina Moreno (L).

Switzerland: University Children's Hospital, Zurich: D. Nadal, Truninger Rainer (PS); National Laboratory for Retrovirus, Zurich: J. Schupbach, M. Rutishauser.

Thailand: HIV-NAT, the Thai Red Cross AIDS Research Centre, Bangkok: T. Bunupuradah, J. Ananworanich, O. Butterworth, C. Phasomsap, W. Prasitsuebsai, T. Chuanjaroen, T. Jupimai, S. Ubolyam (L), P. Phanuphak, T. Puthanakit, C. Pancharoen; Nakornping Hospital, Chaing Mai: S. Kanjanavanit, T. Namwong, W. Punsakoon, S. Payakachat, D. Chutima, M. Raksasang, W. Punsakoon (PS), S. Payakachat (PS).

UK: Imperial College Hospital Healthcare Trust, London: H. Lyall, G. Tudor-Williams, C. Foster, D. Hamadache, S. Campbell, C. Newbould, C. Monrose, A. Abdulla, A. Walley, D. Melvin (PS), D. Patel (P), S. Kaye (L); Chelsea and Westminster Hospital, London: H. Lyall, P. Seery, D. Hamadache, A. Rankin (PS), A. Wildfire (L); Great Ormond Street Hospital for Children, London: V. Novelli, D.M. Gibb, N. Klein, D. Shingadia, K. Moshal, J. Flynn, M. Clapson, L. Farrelly, A. Allen, L. Spencer, C. Rackstraw, B. Ward, K. Parkes, M. Depala (P), M. Jacobsen (L), H. Poulosom (L), L. Barkley (PS), J. Miah (PS), D. Melvin (PS), P. Lurie (PS), C. Keane (PS); University Hospital of North Staffordshire, Stoke on Trent: P. McMaster, M. Phipps, J. Orendi, C. Farmer; Newham University Hospital: S. Liebeschuetz, O. Sodeinde, D. Shingadia, S. Wong, V. Bostock (PS); Birmingham Heartlands Hospital: S. Welch, Y. Heath, S.

Scott, K. Gandhi (P); University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust University Hospital: P. Lewis, J. Daghli, K. Miles, L. Summerhill (PS); Royal Free and University College Medical School, London: D. Pillay (L); Derbyshire Childrens Hospital: B. Subramaniam.

USA: SUNY Upstate Medical University, Syracuse NY: L. Weiner, M. Famiglietti; Howard University Hospital, Washington DC: S. Rana, P. Yu, J. Roa; Children's Diagnostic & Treatment Center, Ft. Lauderdale, FL: A. Puga, A. Haerry.

D.M.G., A.C., and D.M. designed and provided oversight of the study. J.A., J.T.R.A., J.T.C., G.M., V.B., A.C., S.K., S.M., and D.M.G. conducted the study and provided scientific input on the study design and data interpretation. T.C. performed the analysis. D.M. directed the neurocognitive assessment and analysis. J.A. authored the first draft of the manuscript and finalized it with input from all coauthors.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. **Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).** *J Pediatr* 2005; **146**:402–407.
- Smith R, Malee K, Leighty R, Brouwers P, Mellins C, Hittelman J, et al. **Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children.** *Pediatrics* 2006; **117**:851–862.
- Walker SY, Pierre RB, Christie CD, Chang SM. **Neurocognitive function in HIV-positive children in a developing country.** *Int J Infect Dis* 2013; **17**:e862–e867.
- Nachman S, Chernoff M, Williams P, Hodge J, Heston J, Gadow KD. **Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; **166**:528–535.
- Smith R, Chernoff M, Williams PL, Malee KM, Sirois PA, Kammerer B, et al. **Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence.** *Pediatr Infect Dis J* 2012; **31**:592–598.
- Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, et al. **Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection.** *Pediatrics* 2005; **115**:e173–e182.
- PENTA. **Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood.** *AIDS* 2010; **24**:231–241.
- Bunupuradah T, Duong T, Compagnucci A, McMaster P, Bernardi S, Kanjanavanit S, et al. **Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions.** *AIDS* 2013; **27**:579–589.
- Smart Study Group. El-Sadr WM, Grund B, Neuhaus J, Babiker A, Cohen CJ, Darbyshire J, et al. **Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial.** *Ann Intern Med* 2008; **149**:289–299.
- Siberry GK, Patel K, Van Dyke RB, Hazra R, Burchett SK, Spector SA, et al. **CD4+ lymphocyte-based immunologic outcomes of perinatally HIV-infected children during antiretroviral therapy interruption.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**:223–229.
- International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure. Deeks SG, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N, et al. **Towards an HIV cure: a global scientific strategy.** *Nat Rev Immunol* 2012; **12**:607–614.
- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. **PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations.** *Med Care* 2001; **39**:800–812.
- Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. **Health-related quality of life of severely obese children and adolescents.** *JAMA* 2003; **289**:1813–1819.
- Naar-King S, Montepiedra G, Garvie P, Kammerer B, Malee K, Sirois PA, et al. **Social ecological predictors of longitudinal HIV treatment adherence in youth with perinatally acquired HIV.** *J Pediatr Psychol* 2013; **38**:664–674.
- Churchill M, Nath A. **Where does HIV hide? A focus on the central nervous system.** *Curr Opin HIV AIDS* 2013; **8**:165–169.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. **Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study.** *Nat Neurosci* 1999; **2**:861–863.
- Nath A. **Eradication of human immunodeficiency virus from brain reservoirs.** *J Neurovirol* 2015; **21**:227–234.
- Jeremy RJ, Kim S, Nozyce M, Nachman S, McIntosh K, Pelton SI, et al. **Neuropsychological functioning and viral load in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children.** *Pediatrics* 2005; **115**:380–387.
- Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, van der Lugt J, et al. **Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study.** *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**:501–508.
- Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Sophonphan J, Kanjanavanit S, et al. **Impact of antiretroviral therapy on quality of life in HIV-infected Southeast Asian children in the PREDICT study.** *AIDS Patient Care STDS* 2013; **27**:596–603.
- Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E, et al. **Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants.** *AIDS* 2012; **26**:1685–1690.
- Whitehead N, Potterton J, Coovadia A. **The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants.** *AIDS Care* 2014; **26**:497–504.
- Van Rie A, Dow A, Mupuala A, Stewart P. **Neurodevelopmental trajectory of HIV-infected children accessing care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**:636–642.
- Puthanakit T, Aupibul L, Louthrenoo O, Tapanya P, Nadsasarn R, Insee-ard S, Sirisanthana V. **Poor cognitive functioning of school-aged children in thailand with perinatally acquired HIV infection taking antiretroviral therapy.** *AIDS Patient Care STDS* 2010; **24**:141–146.
- Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Jr, Chun TW, et al. **Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant.** *N Engl J Med* 2013; **369**:1828–1835.
- Luzuriaga K, Gay H, Ziemniak C, Sanborn KB, Somasundaran M, Rainwater-Lovett K, et al. **Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child.** *N Engl J Med* 2015; **372**:786–788.
- Li JZ, Smith DM, Mellors JW. **The need for treatment interruption studies and biomarker identification in the search for an HIV cure.** *AIDS* 2015; **29**:1429–1432.
- Klein N, Palma P, Luzuriaga K, Pahwa S, Nastouli E, Gibb DM, et al. **Early antiretroviral therapy in children perinatally infected with HIV: a unique opportunity to implement immunotherapeutic approaches to prolong viral remission.** *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:1108–1114.
- Shiau S, Kuhn L. **Antiretroviral treatment in HIV-infected infants and young children: novel issues raised by the Mississippi baby.** *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; **12**:307–318.
- Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. **Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence.** *J Int AIDS Soc* 2013; **16**:18603.
- Llorente AM, Brouwers P, Leighty R, Malee K, Smith R, Harris L, et al. **An analysis of select emerging executive skills in perinatally HIV-1-infected children.** *Appl Neuropsychol Child* 2014; **3**:10–25.

(1) Title Page

Original

research

Impact of life-threatening diseases on psychosocial and behavioral features: a comparison between HIV infected adolescents and patients treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Valentina Boscolo¹, Annalisa Traverso¹, M.D., Simonetta Milan¹, Silvia Zanato¹, Ph. D., M.D., Francesco Sinatoro¹, Giorgio Pozziani¹, Ph.D., Nicoletta Di Florio¹, Silvia Casella¹, Osvalda Rampon³, M.D., Rebecca Lundin³, Sc.D., Chiara Cattelan¹, M.D, Chiara Messina², M.D., Basso Giuseppe², Ph.D, M.D.; Carlo Giaquinto³, M.D.

¹ Psychiatric Unit, Department of Women's and Children's Health, University Hospital of Padua, Padua, Italy

² Haematology-Oncology Division, Department of Women's and Children's Health, University Hospital of Padua, Padua, Italy

³ PENTA foundation, Department of Women's and Children's Health Department, Hospital - University of Padua, Padua, Italy

Acknowledgment

This work was supported by grants from the Pediatric Research Institute Foundation “City of Hope” and PENTA Foundation Onlus.

There are no conflicts of interest.

(2) Abstract

Impact of life-threatening diseases on psychosocial and behavioral features: a comparison between HIV infected adolescents and patients treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Purpose To evaluate psychosocial and behavioral features of pediatric HIV-infected versus survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods From 2012, 23 vertically HIV-infected adolescents and 31 HSCT pediatric survivors were enrolled in the study. Social and demographic data were collected. Psychosocial and behavioral assessments were conducted using the questionnaires Youth Self Report (YSR) and Child Behavior Checklist (CBCL) completed respectively by the adolescent and their caregiver in the context of a broader evaluation. The scores were compared to instrument norms and between the groups.

Results In the YSR, the T-scores exceeded the cut-off in both groups for items concerning Activities competence, Social competence and Positive qualities. HIV-affected adolescents had significantly higher scores on Withdrawn/Depressed, Attention problems and Rule-breaking behavior scales and on the Externalizing scale. HSCT survivors had higher scores on the Activities competence and on the Positive qualities scales. As for the caregiver's CBCL, HSCT survivors group significantly differed from HIV-affected group for more social engagement and for the presence of somatic problems.

Conclusion The psychological profiles of HIV-positive adolescents and HSCT survivors differ significantly. HIV-affected patients present more social difficulties and problematic behaviors, while HSCT survivors present more somatic problems.

(3) Main Body

Impact of life-threatening diseases on psychosocial and behavioral features: a comparison between HIV infected adolescents and patients treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Introduction

In Europe advances in research and patient-tailored therapy have improved prognosis and quality of life in pediatric subjects affected by previous life-threatening conditions such as HIV and oncologic diseases (Wilhelmsson et al., 2015; Foster et al., 2009): children are now more likely to survive and to reach adolescence and adult age. Clinical studies support that these long-lasting conditions could be associated with emotional distress and an increased risk of developing mental health and behavioral problems (Ahomäki et al., 2015).

In 2015, 3444 patients in Italy received a new diagnosis of HIV infection (ISS, 2016). Of them, 1,8% were from 15 to 17 years old, with a prevalence of female gender and foreign origin. According to the Italian Report and Statistics on Pediatric HIV Infection (SIP, 2012), from 1985, 1535 children with HIV infection were monitored by the main Italian Pediatric Departments. In children, vertical transmission represents the main route of infection (97%) (SIP, 2012). The risk of contagion has shown a significant reduction from 1994 to 2011, with a decrease from the 16.8% to the 1.5% of infants affected (SIP, 2012); this was in part due to the use of cesarean delivery, bottle-feeding in risk cases and highly active antiretroviral therapy during pregnancy.

Evidence-based studies on HIV-affected children highlight behavioral and emotional problems in this population when compared to the general population or to other high-risk groups (Gadow et al., 2012). Significant rates of HIV-affected children showed internalizing disorders, such as anxiety and depression (Mellins & Malee, 2013; Gadow et al., 2012; Nachman et al., 2012). Recurrent somatization is enhanced among pediatric populations

treated for HIV-related problems (Gadow et al., 2010) as also externalizing problems such as rule breaking, aggressive behaviors (Mellins & Malee, 2013; Williams et al., 2010) and attention deficit and hyperactivity disorders (Nachman et al., 2012). The literature presents broad incidence rates of psychopathology depending on which instrument is used for investigation and on the sample selection. Moreover it remains unclear if mental health outcomes are linked to virus infection, clinical conditions (Nachman et al., 2012), disclosure of the diagnosis (Sopeña et al., 2010), chronic antiretroviral therapy, or if the social background could also play a significant role.

HIV-affected patients usually report family histories of migration, adoption or foster care (Eckerle et al., 2013). Sometimes they come from poor quality environments as for economic insecure situations, educative stimulations, family conflicts and poor emotional sensitivity (Bomba et al., 2012).

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been demonstrated to be a successful, although aggressive treatment for malignancies and chronic hematological conditions, being a standard of care at present and a potentially life-saving treatment (Passweg et al., 2015). According to the literature, 4400 pediatric transplants were performed in Europe in 2014 (Passweg et al., 2016), while in 2012 they consisted in about 20% of the entire population treated with HSCT (Passweg et al., 2014). The practice consists of an administration of high dose of chemotherapy to eradicate bone marrow and immune system, followed by an infusion of treated stem cells. The first steps of the procedure require social isolation and intensive therapy, so that obtaining direct information about psychological state of the patient could be sometimes complicated (Chang et al., 2012). HSCT procedure can present side effects, representing a severe psychophysical trial for patients and their families, requiring to stop all the child's daily activities such as school attendance. Late mortality rates after pediatric HSCT are about 14,7% (Nelson et al., 2015) and, as in adult populations, the

main cause of it appears to be relapse of the primary disease (Schechter et al., 2013), while chronic Graft versus Host Disease is uncommon (Schechter et al., 2013).

In the literature, only few studies focused on psychological sequelae of HSCT experienced during paediatric age. Scientific works confirmed an associated high psychiatric morbidity (Chang et al., 2012) and the presence of social and emotional difficulties (Vannatta et al., 1998). HSCT survivors are described as emotionally labile, agitated, and often withdrawn from peers, affected by anxiety (Chang et al., 2012) and low self-esteem (McCaffrey, 2006).

Long-term follow-up studies on childhood cancer survivors highlight that although most survivors are psychologically healthy (88%) (Essig et al., 2014), diagnosis and therapy of paediatric oncologic conditions may have a psychological impact even many years after treatment (McCaffrey, 2006) determining emotional distress (Zeltzer et al., 2008). Population studies show frequent incidence of depression (Ahomäki et al., 2015), dysfunctional anxiety (Seitz et al., 2010), somatisation (Michel et al., 2010), externalising behaviours (Hamidah et al., 2014) and moderate or severe posttraumatic stress symptoms (Seitz et al., 2010). The incidence rate of psychopathology varies significantly in the different studies depending on diagnostic issues and population heterogeneity (Schultz et al., 2007).

HIV and oncologic diseases represent high social impact conditions as for epidemiology and severity; furthermore, medical improvements have radically changed the relationship between patients and their own disease. Both these groups of patients share a long-lasting medical history that requires frequent medical visits, hospitalizations, and dependence on medical care. This follow-up involves a defined program of clinical examinations and regular contacts with health-care professionals. Long-lasting medical experience could represent a risk factor for maintaining disease or concerns about relapse in a critical period of development such as adolescence. Thus, clinicians involved in the care are even more interested in understanding subjective psychosocial characteristics of these medically ill adolescent popula-

tions, in detecting long-term consequences of long lasting medical dependence eventually to improve patient and family care.

Children's perception of themselves has been recently demonstrated to be the main aspect to define the quality of life even in paediatric age (Bingen et al., 2012); moreover, caregivers' emotional state can influence general health outcome (Khan et al., 2007) suggesting that multiple perspective are desirable in the evaluation (Chang et al., 2012).

The aim of the present study is to compare psychosocial and behavioral characteristics of pediatric HIV-infected patients versus adolescent patients treated with HSCT survivors.

Methods

Participants

Since 2012, all patients with HIV infection attending clinical follow-up exams every three months at the AIDS and Infective Diseases Pediatric Service of the Department of Women's and Children's Health of University of Padua (N=30) were recruited. One subject refused to participate because of a constraining concern about privacy. Six patients were excluded because of poor clinical compliance to treatment. Twenty-three HIV-positive adolescents finally participated to the study.

All of them were cases of vertical transmission receiving highly active antiretroviral therapy.

From 2012 to 2014, 77 pediatric HSCT survivors were selected from the local registry of the Oncologic Pediatric Department of the University of Padua.

Eligibility criteria were: being ≤ 18 years old and being treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at least 5 years before recruitment.

Forty-four patients accepted to participate, and 31 finally participated to all the steps of the study.

The recruitment of these subjects was performed sending a letter with a brief study description and informed consent forms.

Every patient completed the Italian Version of Youth Self-Report (YSR) (Achenbach & Rescorla, 2001) in a stable medical clinical condition, during a routine medical visit. The questionnaire was completed in the context of a broader clinical evaluation and participants were requested to complete each item with the clinician's aid if necessary. At the same visit, caregiver was requested to complete the Italian Version of Child Behavior Checklist 6-18 (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2001).

In order to describe mental health characteristics of these populations we considered all major psychiatric disorders as well as minor conditions and psychosocial background (Valdes-Stauber, 2012), as reported by both youth and caregiver.

Procedure

The cross-sectional study was conducted comparing tests performed by the two populations considered and by the caregivers.

All patients were assessed with the Italian version of the YSR questionnaire. The YSR is a component of the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) (Achenbach & Rescorla, 2001). It is a self-report questionnaire for 11–18 year olds, divided in two parts: Competencies, and Behavioral and Emotional Symptoms. The former part investigates adaptive characteristics as free time activities, social contacts and school performances. The latter part consists of 112 items rated on a three-point Likert scale (0 = not true, 1 = somewhat or sometimes true, and 2 = very true or often true), based on the preceding 6 months. The individual scores can be compared to a standardization sample of comparably aged peers, and a total behavior T score can be computed as a measure of the child's overall behavioral function. The YSR assesses a comprehensive set of behavioral and emotional symptoms which fi-

nally are combined into eight syndrome scales (Anxious/Depressed, Withdrawn/Depressed, Somatic Complaints, Social Problems, Thought Problems, Attention Problems, Rule Breaking Behavior, Aggressive Behavior). The syndrome scales can be further combined into Total problems, Internalizing and Externalizing scales. In the 2001 revision (Achenbach & Rescorla, 2001) six DSM IV-TR oriented scales were also added and three new scales comprising items associated with obsessive-compulsive problems, post-traumatic stress problems and positive qualities were introduced. The YSR scale has been well validated to identify children who are clinically “at risk” for significant behavioral problems and it is a widely used behavioral checklist with good reliability and validity in a variety of cultural and language settings (Ebesutani et al., 2011).

All the caregivers were requested to complete the CBCL 6-18 years (Achenbach & Rescorla, 2001). The CBCL provides parent-reported information on a broad range of emotional and behavioral difficulties of the child during the previous 6 months. Like the YSR, the CBCL is divided in two parts: the former part includes competence items (referring to the child’s participation in hobbies, games, sports, jobs, chores, friendship, and activities). The latter part consists of 113 items for measuring the eight syndrome scales and the three general dimensions of Internalizing, Externalizing, and Total Problems. As for the YSR, these items are rated as not true (0), somewhat or sometimes true (1), or very true or often true (2) and there are six DSM IV-TR-oriented syndrome scales. Validity and reliability of the test are excellent (Nakamura et al., 2009).

The rough scores were converted into T scores by a computer program (ASEBA Windows software).

Social and demographic variables detected were: sex, nationality, class attended, school level reached, repeated grade, family status (natural-adoptive/foster).

Informed written consent was obtained from all parents of the adolescents. All the adolescents provided their verbal assent. The Ethical committee of the University of Padua approved the study protocol.

Data analyses were performed using STATA version 4.0 (Stata, Version 4.0. College Station, Tex: StataCorp; 1995).

Chi Square tests of difference were used to assess differences in qualitative variables (sex, nationality, school level, repeated grade, school assistance, family status) between the HIV-affected and HSCT survivors' group. A two sample Wilcoxon rank-sum test was used to assess differences in quantitative variable (age) between the two groups.

Independent sample t-tests were used to compare mean scores on various dimensions of the YSR and the CBCL tests between HIV-affected and HSCT treated survivors.

A p value $<.05$ was considered statistically significant.

Results

Twenty-three HIV-affected patients and 31 pediatric HSCT survivors participated to the study. There were no statistically significant differences as regard to age, gender and school level between the groups. The groups differed significantly with respect to school failures ($p=0.009$) and familiar status ($p=0.003$).

The demographic and social characteristics of the two groups are represented in detail in Table 1. Comparison of the YSR items between the groups are shown in Table 2.

In both groups, the T-scores did not exceed the normative clinical cut-off points. The YSR profile of the two groups differed significantly for many scales: HIV positive adolescents had significantly higher scores on three empirically based scales: Withdrawn/Depressed, Attention problems and Rule-breaking behavior. Higher scores were also found on the Externalizing

problems scale. They had significantly higher scores on the Attention Deficit/Hyperactivity Problems scale and on the Conduct problems scale.

On the other hand, HSCT survivors showed higher scores on the Activities and on the Positive Qualities scale.

As regards the CBCL filled-in by parents, comparisons between the scores of the two groups considered are summarized in Table 3. All the T-scores of the items explored were under the test normative cut off for pathology. On the same checklist, the HSCT survivors group significantly differed from HIV affected group for less social engaging and for the presence of Somatic problems (DSM-IV oriented scale).

Discussion

The study shows that different pediatric populations with long-lasting history of severe clinical pathology and need of prolonged therapy, present different psychological profiles according to the YSR and to the caregiver's CBCL, even if scores are under the clinical instrument's cut off for pathology. These profiles could represent susceptibility areas in populations that differentiate for clinical course and prognosis.

HIV-affected patients are adolescents with stable good conditions, but also with high risk of developing a potentially lethal disease unless treatment compliance and response remain good. They often present problematic socioeconomic conditions (Bomba et al., 2010) and difficulties in relationships with peers (Gadow et al., 2010). This could be due to the stigma of the disease (Nayar et al., 2014), but also to the adolescents' psychological functioning as it emerged in the YSR and in the CBCL, with tendency to behavioural difficulties. By definition, all these adolescents were born to an HIV-positive mother, with whom they can live or from whom they were separated (Elkington et al., 2011): the lack of adequate support in the family environment is likely to affect the patients' behavior

This could be reflected in our data, for instance these children repeated more frequently school grade, compared to HSCT survivors.

Our data suggest that HIV-affected adolescents could perceive more difficulties in dealing with social contacts, and deficiency in perceiving personal positive qualities, when compared to HSCT survivors. In contrast, caregivers of HIV patients refer a better social engagement comparing to HSCT caregivers. Difficulties in social life, as reported by adolescents, could be direct consequences of disease stigma (Nayar et al., 2014) and discrimination, as HIV-affected are thought to be lethally contagious.

HIV caregivers report borderline Internalizing problem scores at CBCL, according to the literature (Bomba et al., 2010).

HSCT survivors represent a population of disease-free adolescents, sometimes suffering from variable degrees of organic and psychological sequelae of the primary pathology or of the HSCT. They have a history of long-lasting hospitalization, invasive treatments and thus temporary social and familiar isolation. During the clinical course, medical communications about the progress and prognosis of the disease give rise to worries and expectations.

The YSR profiles highlight the tendency to be more engaged in social activities compared to HIV-affected subjects; the scores of different syndrome scales (withdrawn/depressed, attention problems, rule-breaking behaviour, externalizing problems, attention deficit/hyperactivity, conduct scales) appear to be significantly lower than those detected in HIV-affected group. This data could be considered as a response to the history of adolescents who accustomed to perform only a few risk-free activities during the active disease period, due to hospitalizations that represent an initial reason for diminishing daily activities (Ness et al., 2005). As the clinical conditions get better, the patients return to their previous activities, showing even more involvement in them. According to Vannatta et al.

(1998), HSCT treated patients could be sick and less athletic; however in our study this observation does not appear to entail the perception of social difficulties.

In contrast with studies on children or adult survivors treated with HSCT (Khan et al., 2007), our data do not reveal a higher incidence of psychopathology. These results could depend on the sample selection. We assume that our population may have developed a sort of adaptive and protective psychological functioning (resilience) in order to cope to the primary disease occurred in pediatric age.

Data obtained from the YSR and the CBCL do not exceed the instrument cut-off, suggesting that both the adolescents and their caregivers might perceive the same intensity of the patients' psychological condition.

The adolescents and their caregivers appear to be in contrast only concerning the perception of activities and social competences in the HIV group: the patients reveal more difficulties than the caregivers do.

Caregivers of HSCT survivors perceive more somatic symptoms than the ones of the HIV-affected group, while the scores referring to Internalizing Problems are under the cut-off point, but in a range that represent a clinical concern. The possible explanations for the presence of somatic complaints in HSCT survivors could be linked to the long-term treatment or to subsequent reduced pain tolerance (Pederson et al., 2000). On the other hand, although HSCT survivors could be considered disease-free they may fear to have further health troubles based on their previous traumatic experience (Ahomäki et al., 2015).

Both of these populations lived a sort of traumatic period constituted by the epoch of diagnostic communication. The perception of disease could however be different for the two groups: many HIV patients never experienced active disease (Funck-Brentano et al., 2016) and their clinical situation is a physiological situation; on the other hand, HSCT survivors lived an interruption of their everyday life and could live the disease as an external factor with

a beginning and an end, with borders. HIV infection represents a familiar disease being transmitted from mother to child: the transmission could represent a bond often maintained by the secret and just this secret could maintain the close connection to the original familiar nucleus, both for relationship and for intrapsychic life, thus hindering the natural process of identifying and of separation that constitute the developmental task of adolescence. On the other hand, like other chronic conditions, HIV infection requires an integration of the disease with the other areas of the person in the definition of the identity. We suppose that in HIV adolescents there is a difficulty in separation and in definition of one's own identity that integrate the disease, so hindering autonomy and a good adaptation to the social context. The relationship with parents, that represents a predictive factor for resilience (Funck-Brentano et al., 2016), appears also more problematic because it implies the psychological development of contagion memories both for patients and for their parents.

As for HSCT survivors, disease's memories are likely to be more egodystonic: the disease is not part of the patient, but rather the enemy to fight to with the alliance of parents and care providers. Psychological stress is mainly linked to somatic symptoms, so the improvement due to medical therapy allows oncologic patients to reach a good recovery and social and scholastic adaptation.

The groups' scores did not get over the cut off for pathology: the subjects were not found to be psychosocially "at risk" by a standard, although isolated, child measure. However, according to Elkington et al. (2011), comparing scores to published normative data or to healthy peers (Vannatta et al., 1998) does not take into consideration sociodemographic variables, limiting the possibility to make more general considerations and the availability of suitable comparable groups.

A major strength of the present study is that the comparison between two different populations affected by pathologies with long term stability allows the consideration of

environmental and social circumstances. A psychopathological risk indicator based on a comparison between groups of affected and healthy children is a poor compass for appropriate studies: they are sometimes neglected or underrated. To exemplify, symptoms of emotional and post-traumatic distress in caregivers of children previously affected by severe disease treated with HSCT or HIV are hardly comparable with a family scenario without important child diseases.

Susceptibility profiles should always be included as preliminary data in the follow up of children with chronic disease. Their role will be defined in the context of an integrated pediatric care, considering eventually a psychosocial child-tailored support for patients and families.

One limitation of the present study is the use of the questionnaires as isolated measures, even in the context of a broader psychological evaluation. Currently the literature proposes many standardized tests to assess emotional distress, but sometimes they appear to be time consuming, difficult to use in clinical context or focused on specific mental health items. ASEBA forms are demonstrated to be sensitive, brief and easy to use in daily clinical practice.

A second concern is about the small size and the heterogeneity of the samples. We compared selected populations with relative low but increasing incidence rates, thus both for HIV-infected and HSCT survivors, samples necessarily include different kinds of severity.

These groups of patients share a long period of treatment and a risk condition of beginning of active disease or relapse. This should represents a threat for physical and psychological integrity and leads to face death thoughts.

In conclusion HIV-positive adolescents and HSCT survivors present significantly different psychological susceptibility profiles. HIV-affected patients present more social

difficulties and problematic behaviors, while HSCT survivors present more somatic difficulties.

These populations who share a long-lasting history of disease, are now surviving to adult age, so identifying psychosocial and behavioral profile of susceptibility may guide to improve acute and long term care.

References

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. (2001). *ASEBA school-age forms & profiles*. Burlington, VT: University of Vermont. Research Center for Children, Youth and Families.

Ahomäki, R., Gunn, M. E., Madanat-Harjuoja, L. M., Matomäki, J., Malila, N., & Lähteenmäki, P. M. (2015). Late psychiatric morbidity in survivors of cancer at a young age: A nationwide registry-based study. *International journal of cancer*, *137*(1), 183-192. DOI: 10.1002/ijc.29371.

Bingen, K., Schroedl, R. L., Anderson, L., Schmidt, D., Hoag, J., Christiansen, H., & Kupst, M. J. (2012). A multimethod assessment of psychosocial functioning and late effects in survivors of childhood cancer and hematopoietic cell transplant. *Journal of pediatric hematology/oncology*, *34*(1), 22-28. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182281f8e.

Bomba, M., Nacinovich, R., Oggiano, S., Cassani, M., Baushi, L., Bertulli, C., ... Badolato, R. (2010). Poor health-related quality of life and abnormal psychosocial adjustment in Italian children with perinatal HIV infection receiving highly active antiretroviral treatment. *AIDS care*, *22*(7), 858-865. DOI: 10.1080/09540120903483018.

Chang, G., Ratichek, S. J., Recklitis, C., Syrjala, K., Patel, S. K., Harris, L., ... Parsons, S. K. (2012). Children's psychological distress during pediatric HSCT: Parent and child perspectives. *Pediatric blood & cancer*, *58*(2), 289-296. DOI: 10.1002/pbc.23185.

Ebesutani, C., Bernstein, A., Martinez, J. I., Chorpita, B. F., & Weisz, J. R. (2011). The Youth Self Report: Applicability and validity across younger and older youths. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *40*(2), 338-346. DOI: 10.1080/15374416.2011.546041.

Eckerle, J. K., Howard, C. R., & John, C. C. (2013). Infections in internationally adopted children. *Pediatric Clinics of North America*, *60*(2), 487-505. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.010.

Elkington, K. S., Robbins, R. N., Bauermeister, J. A., Abrams, E. J., McKay, M., & Mellins, C. A. (2011). Mental health in youth infected with and affected by HIV: the role of caregiver HIV. *Journal of pediatric psychology*, *36*(3), 360-373. DOI: 10.1093/jpepsy/jsq094.

Essig, S., Li, Q., Chen, Y., Hitzler, J., Leisenring, W., Greenberg, M., ... Neglia, J. P. (2014). Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute

lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The lancet oncology*, 15(8), 841-851. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7.

Foster, C., Judd, A., Tookey, P., Tudor-Williams, G., Dunn, D., Shingadia, D., ... Lyall, H. (2009). Young people in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV: the pediatric legacy for adult services. *AIDS patient care and STDs*, 23(3), 159-166.

DOI: 10.1089/apc.2008.0153

Funck-Brentano, I., Assoumou, L., Veber, F., Moshous, D., Frange, P., & Blanche, S. (2016). Resilience and life expectations of perinatally HIV-infected adolescents in France. *Open AIDS J*. 9(10), 209-224. DOI: 10.2174/1874613601610010209

Gadow, K. D., Angelidou, K., Chernoff, M., Williams, P. L., Heston, J., Hodge, J., & Nachman, S. (2012). Longitudinal study of emerging mental health concerns in youth perinatally infected with HIV and peer comparisons. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 33(6), 456. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31825b8482.

Gadow, K. D., Chernoff, M., Williams, P. L., Brouwers, P., Morse, E., Heston, J., ... Nachman, S. (2010). Co-occurring psychiatric symptoms in children perinatally infected with HIV and peer comparison sample. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(2), 116. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181cdaa20.

Hamidah, A., Sham Marina, M., Tamil, A. M., Loh, C., Zarina, L. A., Jamal, R., ... Ratnam, V. C. (2014). Parental reports of behavioural outcome among paediatric leukaemia survivors in Malaysia: a single institution experience. *Tropical Medicine & International Health*, 19(10), 1177-1184. DOI: 10.1111/tmi.12358.

Khan, A. G., Irfan, M., Shamsi, T. S., & Hussain, M. (2007). Psychiatric disorders in bone marrow transplant patients. *J Coll Physicians Surg Pak*, 17(2), 98-100. DOI: 02.2007/JCPSP.98100

McCaffrey, C. N. (2006). Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer. *Journal of Pediatric Nursing*, 21(1), 59-66. DOI: 10.1016/j.pedn.2005.07.003.

Mellins, C. A., & Malee, K. M. (2013). Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc*, 18(16), 18593. DOI: 10.7448/IAS.16.1.18593.

Michel, G., Rebholz, C. E., von der Weid, N. X., Bergstraesser, E., & Kuehni, C. E. (2010). Psychological distress in adult survivors of childhood cancer: the Swiss Childhood Cancer Survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(10), 1740-1748. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4534.

Nachman, S., Chernoff, M., Williams, P., Hodge, J., Heston, J., & Gadow, K. D. (2012). Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 528-535. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.1785.

Nakamura, B. J., Ebesutani, C., Bernstein, A., & Chorpita, B. F. (2009). A psychometric analysis of the child behavior checklist DSM-oriented scales. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 31(3), 178-189. DOI: 10.1007/s10862-008-9119-8.

Nayar, U. S., Stangl, A. L., De Zaluondo, B., & Brady, L. M. (2014). Reducing stigma and discrimination to improve child health and survival in low-and middle-income countries: promising approaches and implications for future research. *Journal of health communication*, 19(sup1), 142-163. DOI: 10.1080/10810730.2014.930213.

Nelson, A. S., Ashton, L. J., Vajdic, C. M., Le Marsney, R. E., Daniels, B., Nivison-Smith, I., ... O'brien, T. A. (2015). Second cancers and late mortality in Australian children treated by allogeneic HSCT for haematological malignancy. *Leukemia*, 29(2), 441-447. DOI: 10.1038/leu.2014.203.

Ness, K. K., Bhatia, S., Baker, K. S., Francisco, L., Carter, A., Forman, S. J., ... Gurney, J. G. (2005). Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation: the bone marrow transplant survivor study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 159(8), 706-713. DOI: 10.1001/archpedi.159.8.706

ISS, Istituto Superiore della Sanità. Not Ist Super Sanità 2016;29(9, Suppl. 1):3-51

Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... Gennery, A. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, 51(6), 786-792. DOI: 10.1038/bmt.2016.20

Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... Gennery, A. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone marrow transplantation*, 50(4), 476-482. DOI: 10.1038/bmt.2014.312.

Passweg, J. R., Baldomero, H., Peters, C., Gaspar, H. B., Cesaro, S., Dreger, P., ... Halter, J. (2014). Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone marrow transplantation*, 49(6), 744-750. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.

Pederson, C., Parran, L., & Harbaugh, B. (2000). Children's perceptions of pain during 3 weeks of bone marrow transplant experience. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 17(1), 22-32.

Schechter, T., Pole, J. D., Darmawikarta, D., Doyle, J., Ali, M., Egeler, M., ... Nathan, P. C. (2013). Late mortality after hematopoietic SCT for a childhood malignancy. *Bone marrow transplantation*, 48(10), 1291-1295. DOI: 10.1038/bmt.2013.64.

Schultz, K. A. P., Ness, K. K., Whitton, J., Recklitis, C., Zebrack, B., Robison, L. L., ... Mertens, A. C. (2007). Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(24), 3649-3656. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2486.

Seitz, D. C., Besier, T., Debatin, K. M., Grabow, D., Dieluweit, U., Hinz, A., ... Goldbeck, L. (2010). Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. *European Journal of cancer*, *46*(9), 1596-1606. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.001.

SIP, Società Italiana di Pediatria. Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. Report, 2012.

Sopeña, S., Evangelini, M., Dodge, J., & Melvin, D. (2010). Coping and psychological adjustment in adolescents with vertically acquired HIV. *AIDS Care*, *22*(10), 1252-1258. DOI: 10.1080/09540121003668110

Valdes-Stauber, J., Vietz, E., & Kilian, R. (2013). The impact of clinical conditions and social factors on the psychological distress of cancer patients: an explorative study at a consultation and liaison service in a rural general hospital. *BMC psychiatry*, *13*(1), 226. DOI: 10.1186/1471-244X-13-226.

Vannatta, K., Zeller, M., Noll, R. B., & Koontz, K. (1998). Social functioning of children surviving bone marrow transplantation. *Journal of Pediatric Psychology*, *23*(3), 169-178.

Wilhelmsson, M., Vatanen, A., Borgström, B., Gustafsson, B., Taskinen, M., Saarinen-Pihkala, U. M., ... Jahnukainen, K. (2015). Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT—two decades of longitudinal follow-up. *Bone marrow transplantation*, *50*(6), 850-857. DOI: 10.1038/bmt.2015.43.

Williams, P. L., Leister, E., Chernoff, M., Nachman, S., Morse, E., Di Poalo, V., & Gadaw, K. D. (2010). Substance use and its association with psychiatric symptoms in perinatally HIV-infected and HIV-affected adolescents. *AIDS and Behavior*, *14*(5), 1072-1082. DOI: 10.1007/s10461-010-9782-0.

Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C., Recklitis, C., Armstrong, G., ... Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *17*(2), 435-446. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2541.

Table 1 Demographic and social characteristics of HIV-affected adolescents and HSCT survivors.

	HIV- positive (N=23)	HSCT survivors (N=31)	p
Age (M±SD)	14± 2	16± 2	n.s.
Male (n;%)	11	19	n.s.
Repeated grade (n; %)	8 (35%)	4 (13%)	0,009
School assistance (n;%)	0	4 (13%)	n.s.
Natural family (n; %)	15 (65%)	30 (97%)	0,003

Table 2 Youth Self Report T-scores comparison between HIV-affected adolescents and HSCT survivors.

YSR problems Subscales	HIV-affected (mean, SD)	HSCT survivors (mean, SD)	p
Competence Scales			
Activity	36.74 (1.65)	43.23 (2.09)	0.0102
Social	43.43 (1.96)	44.48 (1.78)	0.3471
Syndrome Scales			
Anxious/Depressed	52.48 (0.83)	52.29 (0.71)	0.4302
Withdrawn/Depressed	54.09 (0.98)	52 (0.58)	0.0309
Somatic Complaints	55.83 (1.33)	55.75 (1.26)	0.4836
Social Problems	53.30 (1.17)	52.46 (0.69)	0.2614
Thought Problems	53.70 (1.26)	51.86 (0.50)	0.0765
Attention Problems	53.48 (0.90)	51.54 (0.61)	0.0356
Rule-Breaking Behaviour	53.26 (0.77)	50.32 (0.15)	0.0001
Aggressive Behaviour	52.57 (0.77)	51.5 (0.42)	0.1038
Internalizing Problems	51.74 (1.87)	49.07 (1.88)	0.1621
Externalizing Problems	48.09 (1.71)	43 (1.44)	0.0132
Total Problems	48.96 (1.89)	45.07 (1.53)	0.0563
DSM- Oriented scales for Problems			
Affective	52.30 (0.85)	51.29 (0.38)	0.1252
Anxiety	52.87 (0.79)	52.54 (0.77)	0.3827
Somatic	56.87 (1.30)	58.25 (1.39)	0.7603
Attention Deficit/ Hyperactivity	53.26 (0.82)	50.93 (0.37)	0.0041
Oppositional Defiant Conduct	53.39 (1.03)	53.54 (0.90)	0.4580
	52.35 (0.84)	50.25 (0.16)	0.0048
Obsessive- Compulsive Problems	53.48 (1.09)	52 (0.62)	0.1200
Post Traumatic Stress Problems	53.87 (1.19)	52.39 (0.73)	0.1392
Positive Qualities	46.48 (1.36)	50.96 (1.68)	0.0249

Table 3 Comparison between caregivers' CBCL scores in HIV affected versus HSCT survivors.

CBCL problems Subscales	HIV- affected (mean, SD)	HSCT survivors (mean, SD)	p
Competence Scales			
Activities	36.14 (2.72)	38.45 (1.91)	0.2470
Social	47.73 (1.88)	41.70 (1.59)	0.0118
School	41.77 (2.23)	44.63 (1.68)	0.1628
Syndrome Scales			
Anxious/Depressed	59.65 (1.66)	57.57 (1.26)	0.1626
Withdrawn/Depressed	59.65 (1.36)	59.40 (1.27)	0.4506
Somatic Complaints	58.06 (1.80)	61.43 (1.19)	0.0557
Social Problems	57.35 (1.58)	56.70 (0.99)	0.3571
Thought Problems	55.59 (1.39)	56.57 (1.28)	0.3132
Attention Problems	58.47 (1.75)	56.17 (1.11)	0.1250
Rule-Breaking Behaviour	56.00 (1.41)	53.77 (0.85)	0.0778
Aggressive Behaviour	55.41 (1.37)	55.43 (1.13)	0.4953
Internalizing Problems	60.65 (1.48)	59.80 (1.30)	0.3411
Externalizing Problems	54.35 (1.73)	53.00 (1.39)	0.2767
Total problems	57.53 (1.59)	56.47 (1.24)	0.3017
DSM- Oriented scales for Problems			
Affective	58.24 (1.20)	58.70 (1.37)	0.4102
Anxiety	60.71 (1.84)	59.10 (1.29)	0.2346
Somatic	56.18 (1.55)	61.63 (1.16)	0.0036
Attention Deficit/ Hyperactivity	56.65 (1.27)	54.33 (0.81)	0.0577
Oppositional Defiant Conduct	54.65 (1.24)	55.50 (1.08)	0.3109
Sluggish Cognitive Tempo	55.18 (1.28)	53.33 (0.90)	0.1183
Obsessive- Compulsive Problems	58.71 (1.66)	57.47 (1.49)	0.2995
	56.71 (1.31)	56.03 (1.05)	0.3477