



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della Personalità e delle
Relazioni interpersonali**

Elaborato finale

**Analisi esplorativa del funzionamento psicologico di
bambini e adolescenti affetti da PKU e dei sintomi di ansia e
di intolleranza all'incertezza dei genitori**

**Exploratory analysis of the psychological functioning of children and
adolescents with PKU and their parents' symptoms of anxiety and intolerance
of uncertainty**

Relatrice:

Prof.ssa Daniela Di Riso

Laureanda: Giulia Pavan

Matricola: 2012621

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

ABSTRACT	1
CAPITOLO 1: BACKGROUND TEORICO	3
1.1. La fenilchetonuria (PKU).....	3
1.1.1 Storia ed epidemiologia.....	3
1.1.2 Eziopatogenesi e classificazione	4
1.1.3 Sintomatologia.....	6
1.1.5 Trattamento terapeutico	7
1.2 Funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU.....	10
1.2.1 Qualità di vita e sintomi internalizzanti	10
1.3 Funzionamento psicologico delle madri e dei padri dei pazienti affetti da PKU	12
1.3. 1 Qualità di vita e stress genitoriale.....	12
1.3.2 Differenze tra madri e padri	13
1.4 Intolleranza all'incertezza (IU) e relazione con la PKU	14
CAPITOLO 2: RICERCA.....	16
2.1 Obiettivi	16
2.2 Ipotesi.....	16
2.3 Metodo	19
2.3.1 Campione.....	19
2.3.1.1 Madri e padri.....	19
2.3.2 Procedura	20
2.3.3 Strumenti.....	21
CAPITOLO 3: RISULTATI	23
3.1 Analisi statistiche.....	23
3.2 Confronti per forma di malattia	23
3.2.1 confronti nel gruppo dei bambini	23
3.2.2 Confronti nel gruppo delle madri	24
3.2.3 Confronti nel gruppo dei padri.....	24
3.3 Correlazioni tra questionari delle madri e il funzionamento psicologico generale dei bambini	25
3.4 Correlazioni tra questionari dei padri e il funzionamento psicologico generale dei bambini	26
CAPITOLO: 4 DISCUSSIONE.....	28
4.1 Limiti specifici dello studio.....	33

4.2 Punti di forza dello studio	34
4.3 Conclusioni e sviluppi futuri	34
BIBLIOGRAFIA	36

ABSTRACT

La fenilchetonuria (PKU) è una rara condizione medica congenita causata da un errore nel processo metabolico dell'aminoacido fenilalanina (Phe) dovuto a mutazioni genetiche nell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), responsabile dell'idrolisi delle molecole di Phe in tirosina (Tyr). Questo processo richiede solitamente l'azione congiunta di PAH, tetra idro biopterina (BH4) e ferro per scomporre completamente gli aminoacidi Phe. L'inibizione completa o parziale di questa attività enzimatica porta i livelli di Phe ad accumularsi nel sistema circolatori, da cui consegue una concentrazione tossica nel cervello che, se non trattata, può culminare in un progressivo deterioramento intellettuale e in deficit motori e comportamentali.

Gli studi hanno identificato tre diverse forme di questa malattia: la più grave è la PKU classica, seguita dalla forma BH4 responsiva e, infine, l'iperfenilalaninemia (HPA) è la forma più lieve.

Finora i ricercatori non sono riusciti a trovare una cura risolutiva; tuttavia, alcuni trattamenti possono regolare e abbassare i livelli di Phe nei pazienti PKU per prevenire gli squilibri metabolici, quali per esempio una dieta restrittiva nell'assunzione di Phe, la somministrazione di BH4 o di pegvaliasi (PEG-PAL) e l'integrazione di grandi aminoacidi neutri (LNAA).

Questa ricerca si propone di indagare alcuni costrutti specifici del funzionamento psicologico dei genitori con figli affetti da PKU, oltre a valutare il benessere psicologico di bambini e adolescenti affetti da questa malattia e mira, inoltre, ad esaminare l'eventuale esistenza di correlazioni tra il benessere psicologico genitoriale e il livello di funzionamento del figlio.

Lo studio è stato condotto somministrando un'indagine specifica a 27 madri e 19 padri, per verificare i loro livelli di ansia generale (GAD-7), stress genitoriale (PSI) e intolleranza all'incertezza (IUS-R); inoltre, il funzionamento psicologico e relazionale dei bambini è stato valutato attraverso un questionario self-report (SDQ) e la scala di intolleranza all'incertezza. Considerando il funzionamento del bambino sono stati ipotizzati maggiori livelli di intolleranza all'incertezza e un peggior adattamento psicologico generale per i soggetti affetti dalla forma più grave della malattia, rispetto a coloro che presentavano forme moderate o lievi.

È stata prevista una possibile correlazione tra la forma di malattia del bambino e l'impatto psicologico sulla sua vita e su quella dei genitori, nonché un'associazione tra il funzionamento del bambino e i costrutti psicologici del genitore.

I risultati si sono rivelati solo parzialmente coerenti con le ipotesi: i bambini affetti da PKU classica hanno riportato maggiori livelli di intolleranza all'incertezza solo nella sottoscala inibitoria, mentre l'adattamento psicologico generale si è dimostrato omogeneo tra le diverse forme. I punteggi di ansia e intolleranza all'incertezza sia delle madri che dei padri di bambini con PKU classica, invece, non si sono rivelati significativamente differenti rispetto a quelli riportati dai genitori di soggetti con forme più lievi.

Dai risultati emerge una correlazione positiva maggiore tra l'intolleranza all'incertezza materna e gli aspetti emozionali, comportamentali e relazionali del figlio, mentre nel campione dei padri si assiste ad un'interdipendenza con queste dimensioni solo relativa alla sottoscala inibitoria del costrutto dell'intolleranza all'incertezza. La percezione di sintomatologia d'ansia dei padri, invece, risulta dipendente dagli aspetti emozionali del bambino, mentre quella materna si dimostra maggiormente legata alla dimensione relazionale del figlio.

CAPITOLO 1: BACKGROUND TEORICO

1.1. La fenilchetonuria (PKU)

La fenilchetonuria (PKU), nota anche come deficit di fenilalanina idrossilasi (PAH) o malattia di Følling, è una malattia congenita recessiva del metabolismo della fenilalanina (Phe) causata da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), che responsabile della conversione della fenilalanina (Phe) - un amminoacido essenziale assunto con la dieta - in tirosina (Tyr).

Il processo di idrossilazione enzimatica richiede anche il cosubstrato di tetraidrobiopterina (BH4), la cui assenza è un altro fattore determinante in presenza della malattia (van Spronsen et al., 2021). L'inibizione totale o parziale di questa attività enzimatica aumenta la concentrazione di fenilalanina nel flusso sanguigno, con conseguente formazione di corpi fenilchetonurici, che vengono escreti nelle urine e l'accumulo di tossine nel cervello (van Wegberg et al., 2017). La PKU non trattata può causare effetti funzionali avversi come ritardo mentale, microcefalia, epilessia, problemi comportamentali, disturbi del movimento, pigmentazione pallida della pelle, degli occhi e dei capelli ed eczema (van Wegberg et al., 2017). La diagnosi attraverso lo screening prenatale consente interventi fin dai primi giorni di vita dell'individuo con trattamento farmacologico, somministrazione di tetraidrobiopterina (BH4) o fenilalanina ammonio liasi pegilata e restrizione dietetica di fenilalanina (Phe) per regolare i livelli di Phe nell'organismo (van Spronsen et. al., 2021).

1.1.1 Storia ed epidemiologia

La fenilchetonuria (PKU) è stata identificata per la prima volta nel 1934 dal biochimico norvegese Dr. Ivar Asbjørn Følling in due fratelli affetti da ritardo mentale. Mescolando la loro urina con cloruro ferrico e ottenendo un colore verde invece dell'atteso colore viola-rossastro (Vela-Amieva et al.,2011), identificò la presenza di corpi chetonici e di una sostanza, l'acido fenilpiruvico, fino ad allora sconosciuta (Woolf et al., 2020). Dopo l'osservazione di altri pazienti, notò che erano tutti accomunati da una carnagione chiara, presenza di eczema, andatura spastica e leggero ritardo mentale (Vela-Amieva et al.,2011); dedusse che questi sintomi fossero causati dalla fenilalanina (Phe) assunta con l'alimentazione. Furono Jervis negli Stati Uniti e Penrose e Quastel in Gran Bretagna a utilizzare per primi il termine "fenilchetonuria" (van Spronsen et. al., 2021).

Gli studi del Dr. Vulliamy e Dr. Woolf ipotizzarono che la causa del ritardo mentale fosse l'accumulo tossico nel cervello di fenilalanina o di un suo metabolita, e suggerirono quindi di ridurre la concentrazione nel sangue tramite una restrizione dietetica a basso contenuto di Phe, che fu messa in atto con successo nel 1953 da Bickel, tanto da essere considerata tutt'ora uno dei trattamenti cardini per la PKU (Woolf et al., 2020).

Nel 1963, Guthrie e Susi introdussero il primo screening neonatale con il test DBS (*dried blood spot*, macchia di sangue essiccato) per valutare la concentrazione di Phe nel sangue, consentendo diagnosi e trattamento precoci (van Spronsen et. al., 2021) e diventando obbligatorio nella maggior parte del mondo.

La prevalenza della fenilchetonuria (PKU) differisce nelle diverse zone del mondo: è generalmente maggiore nelle popolazioni caucasiche, dell'Asia orientale, e in alcune regioni del Medio Oriente; questa presenza elevata potrebbe essere spiegata dal verificarsi più frequente di matrimoni consanguinei (van Spronsen et. al., 2021). In Europa si registra una prevalenza media di 1:10.000 neonati circa, i cui tassi più alti si riscontrano in paesi come l'Irlanda (circa 1: 4.500) (van Spronsen et al., 2021).

1.1.2 Eziopatogenesi e classificazione

La fenilalanina idrossilasi (PAH) è l'enzima monoossigenasi tetramerico responsabile della conversione di fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr), la quale, tra i molteplici destini metabolici, è responsabile della produzione di dopamina, adrenalina e norepinefrina. Il malfunzionamento dell'attività enzimatica e la conseguente condizione di iperfenilalaninemia (HPA) è comunemente causata da alcune mutazioni patogenetiche sul cromosoma 12 nel gene che codifica l'enzima fenilalanina idrossilasi (HPA), che si trasmettono con modalità autosomica recessiva risultando in monomeri PAH che hanno ridotta o nulla attività, o alla totale mancanza di questa proteina. La PKU è una condizione genetica molto eterogenea, che conta più di 1.000 varianti, espresse in più di 2.600 genotipi noti (van Spronsen et. al., 2021).

Alla nascita, gli individui affetti da PKU sono fenotipicamente e funzionalmente nella norma, ma se non trattati precocemente, sviluppano gravi compromissioni cognitive e cerebrali nelle fasi di sviluppo.

Resta da chiarire il meccanismo mediante il quale livelli elevati di fenilalanina (Phe) causano disabilità intellettiva, ma la neuropatologia caratteristica osservata sia nella PKU trattata che

non trattata sembra coinvolgere diversi fattori, quali l'ipomielinizzazione e la demielinizzazione, il deficit di tirosina (Tyr), i suoi potenziali effetti sulla neurochimica e sul metabolismo e gli effetti di elevate concentrazioni di Phe sul trasporto di grandi aminoacidi neutri (LNAA) attraverso la barriera emato-encefalica (Williams et al., 2008).

Gli esiti negativi dell'accumulo di fenilalanina (Phe), hanno portato a diversi schemi di classificazione del disturbo; la categorizzazione inizialmente proposta da Kayaalp e colleghi (1997) era così strutturata:

1. PKU: la più grave delle tre tipologie e quindi maggiormente collegata al rischio di sviluppare deficit cognitivi; se non trattata, è associata a una concentrazione plasmatica di fenilalanina (Phe) di 1.000 $\mu\text{mol/L}$ e ad una tolleranza alimentare di questo amminoacido di 500 mg/die
2. HPA non PKU (iperfenilalaninemia non-fenilchetonuria): in caso di mancato trattamento questa forma comporta un rischio di compromissione cognitiva inferiore rispetto alla forma più grave, dovuto a concentrazioni plasmatiche di fenilalanina (Phe) maggiori della media (120- $\mu\text{mol/L}$), ma inferiori a 1000 mol/l, quando l'individuo segue una dieta normale.
3. PKU variante: include tutti gli individui che non possono essere inclusi nelle due categorie precedenti.

Guldberg et al, nel 1998 proposero un diverso schema di classificazione del disturbo, basato sulla tolleranza alla fenilalanina (Phe) nei primi 5 anni di vita:

1. PKU classica deriva da una carenza completa o quasi dell'attività della fenilalanina idrossilasi (PAH), che porta i pazienti a tollerare un massimo di 250-350 mg di fenilalanina al giorno, per mantenere la concentrazione ad un livello di sicurezza non superiore a 300 - $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL). Senza trattamento dietetico si assiste ad un'alta probabilità di compromissione intellettiva grave.
2. PKU moderata o BH4 Responsiva: la quantità di fenilalanina (Phe) tollerata al giorno si aggira attorno ai 350-400 mg.
3. PKU lieve: gli individui affetti tollerano 400-600 mg di Phe nell'assunzione quotidiana.
4. HPA lieve: la concentrazione plasmatica di fenilalanina (Phe) dei soggetti è inferiore a 600 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL) dopo una dieta normale (Mitchell et al., 2011).

È tuttavia da considerare che la tolleranza alla fenilalanina (Phe) non presenta condizioni standardizzate e dipende da numerosi fattori individuali, quali l'età del paziente, dalla concentrazione terapeutica target di Phe, dal tasso di crescita corporea attuale, dall'accuratezza e dall'aderenza alla prescrizione dietetica (Mitchell et al., 2011).

1.1.3 Sintomatologia

Gli studi sulla fisiologia della fenilchetonuria riportano che livelli elevati di fenilalanina (Phe) interrompono i normali rapporti di trasporto dei precursori dei neurotrasmettitori alla barriera emato-encefalica, con conseguente mancanza di tirosina, il precursore metabolismo della dopamina, e di triptofano, precursore metabolico della serotonina; nei pazienti con PKU sono state inoltre osservate anomalie nella sostanza bianca del cervello e interruzioni nell'interconnettività tra le regioni cerebrali (Christ et al., 2010). In particolare, l'iperfenilalaninemia (HPA) sembra determinare la crescita dendritica e il cambiamento nella connettività sinaptica dei neuroni, ed è inoltre emerso che la fenilalanina (Phe) può indebolire la sintesi del colesterolo (limitando l'attività del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reductasi) o di altri lipidi cerebrali e quindi inibire produzione di mielina.

Anche la produzione di energia necessaria per il corretto funzionamento del metabolismo cerebrale viene interrotta, causando un deterioramento della memoria, meccanismo che sembra essere correlato all'assorbimento del glucosio nell'ippocampo: la fenilalanina (Phe) inibisce la piruvato chinasi o altri enzimi coinvolti nella glicolisi o di fosforilazione ossidativa e porta ad una grave compromissione della memoria (van Spronsen et al., 2021). Negli anni successivi possono insorgere altre problematiche, tra cui esagerati riflessi tendinei, tremore ed emiplegia (condizione in cui uno dei due lati del corpo è paralizzato) o paraplegia (Mitchell et al., 2011).

I pazienti non trattati sviluppano una sintomatologia varia, che comprende: grave disabilità intellettiva, problemi comportamentali, psichiatrici (ansia, depressione, fobie) e di movimento, epilessia, odore di muffa e, in alcuni individui, pigmentazione più chiara di pelle, occhi e capelli (probabilmente dovuta all'inibizione della tirosinasi), cecità corticale ed eczema (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011).

In caso di trattamento inadeguato protratto a lungo, alcuni adulti con PKU rischiano di sviluppare anche spasticità degli arti inferiori e atassia cerebellare (disturbo dell'equilibrio), tremore, encefalopatia e anomalie visive (van Spronsen et al., 2021).

Gli studi di Christ e colleghi (2010) riportano che nella maggior parte dei pazienti trattati precocemente si riscontrano ugualmente difficoltà legate alle funzioni esecutive, nello specifico relative alla pianificazione, all'organizzazione, alla memoria di lavoro e al controllo inibitorio, regolate dalla corteccia prefrontale (PFC) e dalle regioni cerebrali associate (giro frontale inferiore, PFC ventromediale, PFC dorsolaterale, corteccia cingolata anteriore) (Christ et al., 2010).

Arnold e colleghi (2004) hanno fornito esiti interessanti riguardanti gli effetti della fenilalanina (Phe) sulla funzione cognitiva e motoria dei soggetti affetti da PKU, riscontrando una compromissione associata all'alterato metabolismo della dopamina, indirizzato alla corteccia motoria, e alla funzione comportamentale, osservando atteggiamenti aggressivi e impulsivi in adulti con PKU non trattata e più negativi in casi di mancata aderenza alla dieta.

1.1.4 Diagnosi

La diagnosi di fenilchetonuria (PKU) si basa sul rilevamento di un'elevata concentrazione plasmatica di Phe, che negli individui non trattati ha valori superiori a 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL), a partire da alcuni test svolti subito dopo la nascita del bambino. Lo screening prenatale (NBS), è diventato una procedura obbligatoria nella maggior parte dei Paesi del mondo, perché permette un trattamento tempestivo che riesce a prevenire il ritardo mentale.

Esso consiste nel prelievo di una goccia di sangue dal tallone del neonato, tra le 24 e le 72 ore dalla nascita, che viene poi depositata su un cartoncino di carta da filtro (definito "carta Guthrie") e analizzata in laboratorio (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011).

Le analisi attualmente utilizzate sono tre:

1. Test di inibizione batterica (BIA) della carta Guthrie, testato nel tempo, economico e semplice, sebbene con sensibilità limitata (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011);
2. Analisi fluorimetrica (FMA), un test quantitativo automatico con maggiore affidabilità e sensibilità rispetto al BIA (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011);
3. Spettrometria di massa tandem (MS): ha gli stessi vantaggi dell'analisi fluorimetrica, e consente la misurazione più sensibile e contemporanea dei valori di Phe e Tyr con valore predittivo, consentendo di definire un risultato di screening PKU-positivo in caso di rapporto Phe/Tyr $>1,5$ (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011).

Questi test permettono una diagnosi precoce e un intervento tempestivo e più efficace con trattamento farmacologico; è suggerita una valutazione approfondita per ogni neonato affetto da problemi neurologici di origine incerte, anche in caso di esito negativo allo screening per la PKU (Mitchell et al., 2011; van Wegberg et al., 2017).

1.1.5 Trattamento terapeutico

Gli obiettivi generalmente riconosciuti della terapia per la PKU sono il controllo e la normalizzazione delle concentrazioni di fenilalanina (Phe) e di tirosina (Tyr) nel sangue, e di conseguenza la prevenzione dei deficit neuro cognitivi derivanti da questo disturbo, per

garantire uno sviluppo, uno stato nutrizionale e una qualità della vita adeguati (van Spronsen et al., 2021; Mitchell et al., 2011).

Una metanalisi basata su un ampio set di dati ha dimostrato che un risultato clinico ottimale è generalmente associato ad una concentrazione plasmatica di fenilalanina (Phe) compresa tra i 120 e 360 $\mu\text{mol/L}$, intervallo che tutti i tipi di trattamento hanno l'obiettivo di raggiungere (Lichter-Konecki et al., 2019).

Attualmente il fulcro del trattamento della PKU è rappresentato dalla terapia dietetica, composta da tre parti: la dieta a basso contenuto proteico, l'assunzione di integratori di aminoacidi senza Phe e la restrizione proteica naturale (van Wegberg et al., 2017; van Spronsen et al., 2021).

Generalmente per controllare i livelli di fenilalanina (Phe) nel sangue vengono utilizzate la monoterapia (dieta con basso contenuto di fenilalanina) e, più frequentemente, una combinazione di due trattamenti (restrizione dietetica associata a terapia enzimatica sostitutiva o ad una terapia con integratori di L-amminoacidi); la sola terapia farmacologica, ad oggi, non consente l'interruzione della dieta, che deve quindi essere seguita per l'intero arco della vita, a partire dai primi giorni dopo la nascita (Lichter-Konecki et al., 2019).

Per consentire una sufficiente assunzione di proteine naturali e garantire una crescita normale, la dieta a basso contenuto di fenilalanina (Phe) si basa sull'assunzione sotto forma di bevanda di una miscela di aminoacidi privi di fenilalanina, bilanciati con altri nutrienti o di altri alimenti a basso contenuto proteico e ricchi di carboidrati e grassi, in modo da consentire una maggiore varietà alimentare (Lichter-Konecki et al., 2019; van Spronsen et al., 2021).

Una nuova alternativa che ha riscontrato maggiore successo in termini di sapore e varietà della dieta è il glicomacropetide (GMP), una proteina naturale contenuta nel siero del formaggio dolce, priva di fenilalanina nella sua forma pura e ricca di grandi aminoacidi neutri (LNAA), somministrata sotto forma di bevande simili a frappè aromatizzate alla frutta, budino, cereali, crackers, condimenti per insalata e snack bar (MacLeod et al., 2010). È importante sottolineare che la tolleranza alla fenilalanina (Phe) varia notevolmente in base all'età dell'individuo, e per questo motivo i dosaggi subiscono modificazioni nel corso del tempo.

Tuttavia, è stato riscontrato un grado sempre minore di aderenza alla dieta dopo la prima infanzia, a partire dall'età scolare e adolescenziale, in cui si ravvisa sempre maggiore negligenza, fino all'età adulta; questo porta all'aumento di concentrazione di fenilalanina (Phe) e a conseguenti problematiche neuropsichiatriche, quali ansia, scarso funzionamento

esecutivo e depressione, oltre a disturbi legati all'umore (Lichter-Konecki et al., 2019; MacLeod et al., 2010).

I problemi di compliance alla dieta - che dovrebbe essere seguita per tutta la vita per avere risultati ottimali - hanno portato allo sviluppo di altri trattamenti farmacologici da associare all'assunzione ridotta di fenilalanina, tra cui l'integrazione di sapropterina diclorato, ovvero una formulazione sintetica del cofattore naturale della fenilalanina idrossilasi (PAH) tetraidrobiopterina (BH4), che ha riscontrato maggiori risposte positive in pazienti con forme di PKU più lievi (quindi con una maggiore sensibilità alla tetraidrobiopterina). Ciò avviene poiché questa forma è caratterizzata dalla presenza di un enzima mutante che può essere stabilizzato e quindi garantisce una maggiore tolleranza alla fenilalanina, permettendo all'individuo di consumare una maggior quantità di alimenti che naturalmente contengono proteine, rispetto a pazienti che seguono unicamente il trattamento dietetico (Lichter-Konecki et al., 2019).

Un'ulteriore terapia enzimatica sostitutiva prevede l'utilizzo del fenilalanina ammoniacalasi (PAL), un enzima in grado di convertire la fenilalanina (Phe) in ammoniaca e acido trans-cinnamico, in sostituzione dell'enzima carente (PHA). Nella versione per la somministrazione umana è stato aggiunto del polietilenglicole (PEGilazione) con lo scopo di proteggere l'organismo dalla risposta autoimmune e dalla resistenza alle proteasi, e questa forma finale è stata definita PEG-PAL e infine pegvaliase (Lichter-Konecki et al., 2019; Levy et al., 2018). Sebbene l'utilizzo di pegvaliase si sia rivelato notevolmente efficace nella riduzione di concentrazione di fenilalanina, tanto da permettere alla maggior parte dei pazienti di interrompere la restrizione dietetica, sono emersi tuttavia inconvenienti di varia gravità (da reazioni cutanee fino a risposte anafilattiche), rendendo necessario lo sviluppo di nuove terapie (van Spronsen et al., 2021).

Una quarta tipologia di trattamento prevede la combinazione di alcuni grandi aminoacidi neutri (LNAA) che competono con la fenilalanina (Phe) per specifiche proteine carrier che li trasportano attraverso la mucosa intestinale e la barriera emato-encefalica fino al cervello, consentendo di abbassare i livelli di fenilalanina (Phe) e dimostrando una maggiore efficacia negli individui con difficoltà a seguire la dieta e riportano elevate concentrazioni di Phe (MacLeod et al., 2010; van Wegberg et al., 2017).

1.2 Funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU

1.2.1 Qualità di vita e sintomi internalizzanti

La funzione cognitiva in pazienti, bambini e adulti, affetti da PKU è stata studiata a fondo in numerosi studi; tuttavia, la letteratura sulla valutazione della salute mentale si concentra principalmente sulla popolazione adulta, tralasciando le analisi della salute mentale, dei problemi comportamentali e delle abilità sociali nei bambini e negli adolescenti con PKU.

La maggior parte degli studi che indagano la qualità della vita dei pazienti affetti da PKU trattati precocemente (ETPKU) non ha riscontrato differenze significative rispetto alla popolazione, sebbene questo quadro non rispecchi il disagio effettivo provato dai pazienti. Questa discrepanza è probabilmente dovuta all'utilizzo di test e questionari, seppur rivolti a malati cronici, non sviluppati per le caratteristiche specifiche della PKU (van Wegberg et al., 2017).

Ad esempio, lo studio di Landolt e colleghi (2002) ha preso in esame un campione di 37 soggetti dai 3 ai 18 anni con PKU trattati precocemente e i loro genitori, valutando il loro funzionamento psicologico e la loro qualità di vita con questionari generici (TAC-QOL e CBCL): i risultati hanno disconfermato l'ipotesi di un impatto negativo della dieta, riportando infatti una qualità della vita generalmente nella norma. L'unico aspetto compromesso è risultato essere quello del funzionamento emotivo positivo: i bambini con PKU, pur non mostrando sintomi fisici specifici né gravi conseguenze comportamentali, erano meno felici, gioiosi e fiduciosi dei coetanei sani (Landolt et al., 2002).

Un recente studio di Bosch e colleghi (2015) che ha coinvolto 306 pazienti con PKU e 253 genitori, ha utilizzato un questionario specifico per la PKU (HRQOL) e ha mostrato l'impatto negativo della malattia e del suo trattamento (preoccupazione per i livelli di Phe nel sangue, senso di colpa per la dieta) sulla vita dei pazienti e delle loro famiglie.

L'uso della Child Behavior Checklist (CBCL) in diversi studi su pazienti con ETPKU ha riportato problemi principalmente legati all'interiorizzazione, tra cui ritiro e problemi sociali, scarsa autostima, ansia e disturbi depressivi (van Wegberg et al., 2017). L'eterogeneità dei sintomi di ansia e depressione è principalmente spiegata dai livelli ematici di Phe (Jahja et al., 2014) e dal trattamento della PKU (precoce o tardivo/non trattato). A questo proposito, lo studio condotto da Walder e colleghi (2010) su 116 soggetti di età compresa tra i 17 mesi e i 18 anni che seguivano il trattamento dietetico, non ha rilevato particolari disturbi clinici in ambito emotivo-comportamentali, dimostrando l'efficacia dei trattamenti terapeutici continuativi per mantenere i livelli di Phe nel range ottimale. Tuttavia, tra i maschi

adolescenti affetti da PKU sono emersi casi più frequenti di disturbi della condotta (*Scala Rule Breaking*), e di maggiori disturbi esternalizzanti rispetto alla popolazione femminile, più incline a manifestazioni somatiche e disturbi internalizzanti; i disturbi della condotta sono spesso identificati in letteratura con valore predittivo di una successiva comparsa di segnali di disagio nelle dimensioni dell'apprendimento e della salute mentale.

Uno studio di Cazzorla et al (2014) ha valutato la qualità della vita, l'ansia e i sintomi depressivi in 22 bambini con PKU lieve trattati con BH4 e 21 bambini con PKU classica trattati con la dieta. I pazienti con PKU lieve avevano un punteggio di qualità della vita più elevato rispetto ai pazienti con PKU classica e, indipendentemente dal trattamento, è stata osservata una migliore qualità della vita nei pazienti trattati a lungo termine. In generale, la qualità della vita di entrambi i gruppi era simile a quella delle persone sane, ma i giovani lamentavano che la dieta rigorosa limitava significativamente le loro attività quotidiane. I risultati hanno confermato la presenza di sintomi internalizzanti (principalmente disturbi d'ansia) in alcuni pazienti.

La letteratura attuale è concorde sul fatto che i bambini non trattati hanno maggiori probabilità di avere disabilità intellettive, aggressività e irrequietezza rispetto ai bambini trattati precocemente, che riportano ansia, fobie, pensieri ossessivi, bassa autostima e ritiro sociale (Jusienè et al.,2004; Weglage et al., 1992). Si ritiene che l'ansia sia associata a molti cambiamenti nel sistema serotoninergico, ed è stato dimostrato che i pazienti che mantengono una dieta adeguata durante l'adolescenza hanno meno probabilità di sviluppare un disturbo d'ansia rispetto a quelli che non aderiscono alla dieta (Ashe et al., 2019).

Alti livelli di fenilalanina sono stati anche associati a sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), come dimostrato da Arnold e colleghi (2004), che hanno riscontrato problemi significativi con l'attenzione, l'irritabilità e l'impulsività. L'associazione tra ADHD e PKU può essere almeno parzialmente spiegata dall'ipotesi ipo dopaminergica; nei pazienti con ADHD e PKU, questo stato ipo dopaminergico è particolarmente evidente nella corteccia prefrontale e nello striato, che sono coinvolti nella regolazione dell'attenzione e del comportamento (Arnold et al.,2004).

Tutto l'insieme delle sottili difficoltà sperimentate da bambini e adolescenti con PKU, non facilmente identificabili dai test comunemente utilizzati, sembra avere un effetto cumulativo, in quella che Gentile e colleghi (2010) hanno definito una “disabilità nascosta”, che necessita quindi un monitoraggio continuo da parte dei professionisti, per garantire una qualità di vita soddisfacente.

1.3 Funzionamento psicologico delle madri e dei padri dei pazienti affetti da PKU

1.3. 1 Qualità di vita e stress genitoriale

Numerosi studi condotti sulla qualità di vita dei genitori di bambini affetti da malattie croniche e in particolare da PKU hanno dimostrato che i caregiver riportavano una qualità della vita inferiore rispetto al resto della popolazione, associata a sentimenti di stress, ansia, senso di colpa, scarsa autoefficacia e depressione (Mahmoudi-Gharaei et al. 2011); tra le principali fonti di influenza sono stati identificati l'impatto temporale, finanziario ed emotivo legato alla gestione del disturbo, l'isolamento sociale e la percezione della mancanza di sostegno, i conflitti tra compiti di cura e impegno lavorativo e gli eventuali problemi comportamentali del figlio (Mahmoudi-Gharaei et al.,2011; Cohn et al., 2020, Ambler et al., 2018, Piquart et al., 2018).

Medford e colleghi (2017) hanno esaminato il disagio psicologico, lo stress genitoriale, la resilienza, il sostegno sociale e la dipendenza infantile nei genitori di bambini di età compresa tra 0 e 16 anni. I risultati hanno mostrato un forte disagio dei genitori legato al trattamento terapeutico, che è stato tuttavia associato a una maggiore resilienza e un migliore supporto sociale nella gestione dei bisogni nutrizionali, elementi che si sono rivelati predittivi di un migliore controllo metabolico e di una riduzione dello stress genitoriale, come dimostrato anche nello studio trasversale condotto da Fidika e colleghi (2013).

In uno studio condotto da Morawska e colleghi (2020), che ha valutato l'impatto della fenilchetonuria e del suo trattamento sulla qualità della vita di 18 madri, si è concluso che il maggiore impatto della malattia sulla loro vita era correlato all'ansia vissuta dal figlio durante gli esami del sangue e al senso di colpa dovuto alla scarsa aderenza al regime dietetico. Le madri che lamentavano peggiori livelli di stress genitoriali avevano più probabilità di segnalare maggiori effetti negativi del disturbo anche sulla qualità della vita dei loro figli e livelli più elevati di sintomi della PKU.

Una meta-analisi di Piquart (2018) ha messo in luce come lo stress genitoriale, ovvero lo specifico disagio psicologico legato al compito di essere genitori di bambini con malattie croniche, oltre ad essere alimentato da una molteplicità di fattori, ha anche un impatto non solo sul genitore stesso, che prova ansia, depressione, senso di colpa e scarsa competenza genitoriale, ma anche sulla relazione con il figlio, con il rischio di utilizzare pratiche genitoriali disadattive (Piquart et al., 2018).

A questo proposito, Morawska et al. (2020) mostrano che l'uso della genitorialità iperreattiva, sebbene implichi un impatto complessivo peggiore sulla qualità della vita dei

genitori, è associato a un migliore controllo metabolico e a livelli più bassi di Phe, mentre uno stile di controllo restrittivo aumenta il rischio di problemi comportamentali nei figli (Jusiené et al., 2004).

In conclusione, la qualità della vita dei genitori di bambini con fenilchetonuria può essere parzialmente descritta dall'espressione "vivere preoccupato", come riportato dagli stessi genitori di bambini con malattie croniche nella meta-sintesi di Coffey (2006) per descrivere l'alto impatto dell'incertezza e della preoccupazione legate alla malattia sulla loro vita quotidiana.

1.3.2 Differenze tra madri e padri

La maggior parte degli studi condotti fino ad oggi ha affrontato principalmente il punto di vista, i bisogni e il comportamento delle madri in relazione al figlio malato, mentre i padri sono stati giudicati principalmente in base al supporto fornito alla maternità: i diversi modi che i genitori hanno di reagire alla malattia del figlio sono stati indagati ancora in poche occasioni.

Nonostante il caso specifico della PKU non sia stato ancora approfondito in questi termini, un recente intervento familiare precoce, basato su due gruppi di discussione a cui hanno partecipato, divisi per genere, quattro coppie di genitori di bambini con sindrome di Down, condotto da Pelchat e colleghi (2003) ha evidenziato notevoli differenze tra il ruolo delle madri e quello dei padri.

I risultati di diversi studi mostrano che le madri di bambini con disabilità sperimentano più stress e depressione rispetto ai loro mariti (Pelchant et al., 1999), che sono spesso più stressati per il carattere del figlio, il proprio grado di attaccamento con lui, la capacità di trascorrere del tempo con la moglie e la capacità di soddisfare economicamente i bisogni del bambino (Pelchant et al., 2003).

È emersa una tendenza delle madri ad essere maggiormente coinvolte in modo attivo nella cura del figlio e ad escludere i padri dall'assistenza infantile, probabilmente sulla base della convinzione generale che i padri non sono capaci quanto le madri nella cura dei bambini (Pelchant et al., 2003; Poria et al., 2010). I padri, dunque, convinti che questo compito non sia una loro responsabilità riferiscono di sentirsi poco competenti nella gestione della malattia (Knafl et al., 2000); tuttavia uno dei pochi studi che ha esaminato il comportamento dei padri di bambini con fibrosi cistica ha mostrato che coloro che erano più coinvolti nella cura dei bambini mostravano interazioni più positive con i propri figli rispetto ai padri meno coinvolti (Darke & Goldberg, 1994).

Sulla base del maggiore coinvolgimento materno, le madri riferiscono quindi costi emotivi più significativi rispetto ai coniugi che tendono ad adottare un approccio più cognitivo (Pelchant et al., 2003). Tuttavia, i punteggi nelle scale di ansia e depressione sono risultati alquanto simili, confermando una visione condivisa della malattia, della sua gestione e dell'impatto sulla loro qualità di vita (Knafl et al., 2000).

1.4 Intolleranza all'incertezza (IU) e relazione con la PKU

L'intolleranza all'incertezza (IU) è un costrutto trans-diagnostico basato sulla paura dell'ignoto (Carleton, 2016), inizialmente associato unicamente al disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e in seguito anche a disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, depressione, disturbo da stress post-traumatico, disturbi dell'alimentazione, disturbi da uso di sostanze, e disturbi di personalità (Bottesi et al., 2023).

Originariamente concepito come fattore di vulnerabilità cognitiva per la preoccupazione alla base del GAD, attualmente è definito come "l'incapacità disposizionale di un individuo a sopportare la risposta avversiva innescata dall'assenza percepita di informazioni salienti, chiave o sufficienti, e sostenuta dalla percezione associata dell'incertezza" (Carleton, 2016); esso include due dimensioni distinte, che rappresentano due strategie di gestione dell'incertezza concettualmente opposte: l'IU Prospettica, che si riferisce ad una ricerca attiva di informazioni per ridurre l'incertezza ed avere maggiore controllo sulla situazione e l'IU Inibitoria, che riassume una serie di risposte di evitamento dell'incertezza, una sorta di "paralisi comportamentale", in cui l'individuo si sente bloccato e incapace di far fronte all'ignoto (Bottesi et al., 2019).

L'impatto dell'intolleranza all'incertezza è stato principalmente studiato nelle popolazioni adulte, mentre gli studi condotti su bambini e adolescenti sono ancora limitate (Wright et al., 2016), e ciò è in parte dovuto al fatto che molti processi cognitivi legati all'incertezza si sviluppano completamente con la fine dell'adolescenza (Osmanagaoglu et al., 2018).

Allo stesso modo stati condotti relativamente pochi studi sono sul rapporto tra malattia e intolleranza all'incertezza: Asmundson e colleghi (2010) hanno descritto l'"ansia per la salute" come un continuum che varia da persona a persona basata sulla preoccupazione che i cambiamenti corporei siano indicativi di una grave malattia, ma è stato lo studio di Wright e colleghi (2009) a indagare il ruolo dell'incertezza in contesti di malattia acuta e cronica. Secondo l'autore l'incertezza rappresenta un fattore di stress cognitivo, associato al senso di

perdita di controllo e ad uno scarso adattamento, che porta a forte disagio psicologico, riduzione della qualità della vita e strategie di coping disadattive.

Questo costrutto è misurato dalla Mischel Illness Uncertainty Scale (MUIS), che esamina quattro fattori principali: l'ambiguità sulla condizione medica, la complessità del trattamento e del sistema sanitario, la mancanza di informazioni sulla malattia e sulla gravità del disturbo e l'imprevedibilità del decorso della malattia (Wright et al., 2009). Molte prove suggeriscono che l'incertezza non sia un processo lineare: il suo effetto può variare in base ai cambiamenti dei livelli di dolore e stress (Wright et al., 2009).

Nel 2016, Mitmansgruber ha condotto uno studio su un campione di pazienti con fibrosi cistica, malattia cronica dall'andamento variabile e spesso imprevedibile come la fenilchetonuria (PKU), in cui la resilienza all'incertezza si è rivelata più elevata rispetto al costrutto dell'intolleranza alla stessa, che raggiungeva livelli simili a quelli del campione sano. I partecipanti di quello studio hanno dimostrato, a differenza delle aspettative, maggiori livelli di controllo su condizioni croniche di incertezza, forse dovuti al confronto continuo con gli aspetti di incertezza legati alla malattia, che hanno portato a strategie di regolazione particolarmente adattate in quel determinato contesto (Mitmansgruber et al., 2016).

La carenza di studi sul legame tra il costrutto e la PKU non permette di confermare un risultato simile anche per quanto riguarda la fenilchetonuria, ma la natura del trattamento, basato su monitoraggi ripetuti dei livelli di Phe nel sangue e necessità di stretta aderenza alla dieta, con rischio di esiti imprevedibili e gravi danni alla salute implicano alti livelli di incertezza nella vita dei pazienti e dei genitori, e possono portare ad una scarsa tolleranza all'incertezza, ansia e strategie di coping disadattive.

CAPITOLO 2: RICERCA

2.1 Obiettivi

Questo progetto di ricerca si propone di indagare il benessere psicologico e l'intolleranza all'incertezza di bambini e adolescenti affetti da PKU e i livelli di ansia e l'intolleranza all'incertezza dei genitori con figli affetti da questa malattia, entrambi in base alla forma della patologia, e mira, inoltre, ad esaminare l'eventuale esistenza di correlazioni tra il benessere psicologico genitoriale e il livello di funzionamento del figlio.

2.2 Ipotesi

Ipotesi 1: Ci si aspetta che i bambini affetti dalla forma classica di PKU presentino punteggi più alti di intolleranza all'incertezza e un peggior adattamento psicologico generale, con punteggi maggiori nel SDQ rispetto alle forme più lievi. Alcuni studi in letteratura hanno riscontrato una correlazione tra alti livelli di Phe nel sangue e punteggi maggiori di difficoltà in ambito emotivo, in parte legato all'ansia del bambino durante gli esami del sangue, momento critico per monitorare il decorso della malattia (Morawska et al., 2020), mentre in altri studi, i pazienti affetti da PKU lieve riportavano un punteggio medio di qualità della vita (QOL) più alto di quelli con PKU classica, dimostrando un impatto più negativo sull'adattamento generale da parte della forma più grave della malattia (Cazzorla et al., 2014; Bosch et al., 2015). Sulla base della letteratura precedente, dunque, si presuppone di riscontrare anche nel campione in esame maggiori difficoltà di adattamento nei soggetti affetti dalla forma più grave della malattia, rispetto alle forme meno impattanti.

A proposito dell'intolleranza all'incertezza, costruito ancora da indagare in modo approfondito, non ci sono studi che confrontino le diverse forme di malattia, ma sulla base dei risultati riportati dalla letteratura in altri ambiti dell'adattamento psicologico dei bambini, si ipotizzano punteggi maggiori di intolleranza all'incertezza nei soggetti dalla forma più grave di PKU rispetto alle forme più lievi.

Ipotesi 2: Si ipotizzano differenze significative nei livelli di ansia e intolleranza all'incertezza delle madri di pazienti con forme più gravi di PKU, rispetto alle forme più lievi. Sebbene infatti, molti studi in letteratura abbiano dimostrato una peggiore qualità di vita dei genitori di pazienti cronici, in pochi casi è stato effettuato un confronto sulla base della gravità della malattia del figlio.

Alcuni studi in letteratura hanno dimostrato che le malattie legate all'alimentazione e malattie croniche, come la celiachia, il diabete, la fibrosi cistica o altre malattie metaboliche ereditarie tra cui anche la PKU sono associate ad un aumento di ansia e depressione nei genitori di individui clinici – in particolare nelle madri - rispetto ai genitori di soggetti sani (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011; Gunduz et al., 2015; Cohn et al.,2020; Van Oers et al.,2014).

Lo studio di Gunduz e colleghi (2015) ha anche riscontrato che i genitori di bambini che presentavano difficoltà maggiori, associati ad una forma di PKU più grave, presentavano punteggi di ansia superiore rispetto ai gruppi di controllo; anche Morawska e colleghi (2020) hanno riportato punteggi maggiori di impatto finanziario ed emotivo da parte delle madri di bambini con PKU classica, soprattutto legato al senso di colpa e all'ansia nel seguire correttamente la dieta, dal momento che eventuali mancanze implicherebbero conseguenze maggiori rispetto a pazienti con PKU moderata o lieve. Altri studi hanno confermato questi risultati riportando un minore impatto pratico, finanziario e soprattutto emotivo da parte dei genitori di soggetti con PKU lieve e moderata, oltre a minore senso di colpa in caso di scarsa aderenza alla dieta, rispetto ai genitori di pazienti con PKU più grave (Bosch et al.,2015). Questo studio si propone quindi, di valutare l'applicabilità di questi risultati anche sul campione in esame.

Per quanto riguarda il costrutto dell'intolleranza all'incertezza, attualmente non ci sono studi in letteratura che ne confrontino i livelli nei genitori di pazienti con PKU e pertanto manca anche un confronto per forma di malattia; si ipotizzano tuttavia, in linea con gli studi citati in precedenza, livelli maggiori di IU nelle madri del campione clinico, e ci si aspettano punteggi maggiori in riferimento alle forme più gravi.

Ipotesi 3: Come per le madri, sono attesi punteggi maggiori di ansia e di intolleranza all'incertezza nei padri di bambini affetti dalla forma più grave di malattia, ipotizzando che l'influenza della malattia e della sua gestione riguardi entrambi i genitori. Sebbene solo pochi studi in letteratura abbiano approfondito il benessere dei padri di pazienti cronici, i punteggi di maggiore ansia riscontrati nelle madri di bambini con malattie croniche e nello specifico nelle forme più gravi (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011; Gunduz et al., 2015; Cohn et al.,2020; Van Oers et al.,2014) si ipotizzano ascrivibili anche al campione paterno.

Nonostante la mancanza di studi riguardanti il costrutto dell'intolleranza all'incertezza in relazione alle diverse forme di PKU, si presuppongono livelli maggiori di IU anche nei padri

del campione clinico, e nello specifico sono attesi punteggi più elevati riferiti alle forme più gravi.

Ipotesi 4: Si ipotizza la presenza di una correlazione positiva tra alcuni item dei questionari somministrati ai genitori, relativi allo stress genitoriale correlato alla malattia del figlio, alla qualità della vita e all'ansia, con il funzionamento psicologico del figlio in particolare riguardo alla dimensione emotiva e dei disturbi della condotta.

Lo studio di Morawska e colleghi (2020) ha riportato una correlazione tra alto stress genitoriale e la percezione, da parte delle madri, di difficoltà emotive e comportamentali dei figli, implicando un'associazione tra il benessere psicologico dei genitori e quello dei figli.

Il modello transazionale delle interazioni genitore-figlio, infatti, dimostra che all'interno della relazione avviene un processo di influenza reciproca tra genitori e figli (Sameroff & Chandler, 1975), motivo per cui sono attese correlazioni tra gli items dei questionari che indagano il benessere dei genitori e quelli relativo al funzionamento psicologico dei figli.

Alcuni studi in letteratura hanno affrontato le correlazioni tra la qualità della vita dei caregiver e quella dei bambini con diverse malattie croniche, dimostrando una relazione significativa tra il disagio dei genitori e i problemi emotivi, comportamentali e di compromissione funzionale del bambino (Klassen et al., 2011; Ambler et al., 2018; Piquart et al., 2018); si ipotizza dunque, di riscontrare una correlazione tra gli items estratti dal PKU-QOL, che indaga la qualità della vita in relazione alla malattia relativi ai genitori, e i punteggi del figlio nelle dimensioni dei problemi emotivi, comportamentali e di adattamento psicologico totale.

Uno studio di Hastings e colleghi (2006) ha riscontrato una relazione bidirezionale tra lo stress genitoriale e l'adattamento e i problemi comportamentali dei figli; nello specifico, lo studio di validazione del Pediatric Inventory for Parents (PIP), che indaga lo stress genitoriale correlato alla gestione della malattia, condotto da Lewin e colleghi (2005), ha identificato delle associazioni tra lo stress genitoriale e problemi di tipo internalizzante ed esternalizzante del figlio. Sulla base di questi risultati, in questa ricerca si ipotizza quindi un'associazione tra gli items estratti dal Pediatric Inventory for Parents (PIP) e i punteggi del figlio nelle scale che misurano problemi emotivi e comportamentali per verificare la relazione tra lo stress genitoriale e il funzionamento emotivo del bambino.

Alcuni studi in presenti in letteratura, riferiti ad una popolazione sana, hanno riscontrato una sovrapposizione dei livelli di ansia di bambini e genitori (Cartwright-Hatton, McNicol e Doubleday, 2006); inoltre, i risultati di uno studio in particolare, hanno riportato una

relazione positiva tra i livelli di ansia riportati dalle madri e quelli delle figlie, rispetto ai figli maschi, mentre le relazioni con i livelli d'ansia paterni, seppure presenti rispetto ai figli maschi, si sono dimostrati nettamente inferiori a quelli materni (Adams et al., 1963). Sulla base di questi risultati si presuppone una relazione tra i punteggi di ansia parentale riportati nel GAD7 e la dimensione relativa ai problemi emotivi del SDQ dei figli. Basandosi poi su quest'ultimo studio e sulla letteratura che riporta un maggiore coinvolgimento materno nella gestione della malattia rispetto al padre (Pelchant et al., 2003; Poria et al., 2010), ci si aspetta che il benessere psicologico del bambino sia maggiormente correlato al benessere psicologico della madre rispetto che quello del padre.

Per quanto riguarda l'intolleranza all'incertezza, essendo un concetto ancora piuttosto recente e da esplorare, non ci sono ricerche che indagano la relazione tra questo costrutto e l'adattamento psicologico dei figli: sulla base della letteratura precedentemente citata però si ipotizzano correlazioni tra i livelli di intolleranza all'incertezza genitoriali e i problemi internalizzanti ed esternalizzanti dei figli ("SDQ emo", "SDQ con").

2.3 Metodo

2.3.1 Campione

2.3.1.1 Madri e padri

Il campione su cui si basano le successive analisi è composto da 27 madri e da 19 padri, con un'età compresa tra i 36 e 54 anni per le madri ($M= 44,07$; $DS= 4,62$) e tra i 39 e i 70 anni per i padri ($M= 47,42$; $DS= 7,04$)

Nel campione delle madri, il 92,6% è di etnia caucasica, il 3,7% asiatica e 3,7% africana, mentre, considerando il campione dei padri il 94,7% è caucasico e il 5,3% africano.

Prendendo in considerazione l'occupazione, il 76,9% delle madri risulta essere attualmente occupata in ambito lavorativo, il 19,2% dichiara di essere un genitore che lavora a casa e il 3,8% è disoccupato. I padri riportano un tasso del 94,4% di occupazione e solo il 5,6% dichiara di essere un genitore a casa.

In merito al titolo di studio, il 19,2% delle madri ha conseguito il diploma di scuola secondaria, il 38,5% il diploma di scuola di istituto superiore, mentre il 42,3% la laurea o un altro titolo superiore. Il 10,5% dei padri invece riporta di aver conseguito il diploma di scuola secondaria, il 57,9% il diploma di scuola di istituto superiore e il 31,6% la laurea o un titolo superiore.

La situazione familiare dei genitori presenta il seguente quadro: il 77,8% è sposato, il 7,4% è convivente e il 14,8% è divorziato.

Rispetto ai livelli di ansia le madri riportano per il 4% ansia moderata e nessuna ha presentato ansia severa. I padri riportano per il 5,3% ansia severa.

2.3.1.2 Bambini

Il campione clinico è costituito da 36 bambini di età compresa tra gli 8 e i 18 anni (M = 11,81; DS = 2,82), dei quali il 61,1% è di sesso maschile e il 38,9% di sesso femminile.

In riferimento al tipo di malattia, il 50,0% dei soggetti soffre di PKU classica, il 22,2% di PKU BH4 responsiva e il 27,8% di iperfenilalaninemia (HPA). Non emergono differenze significative per genere tra i 3 gruppi per forma di malattia ($p > 0.05$); il 52,8% dei pazienti viene trattato con le restrizioni dietetiche per la fenilalanina (Phe), l'8,3% segue sia la dieta che il trattamento con il BH4, il 16,7% viene trattato con il BH4, mentre il 22,2% non segue nessuna terapia.

È emerso che il 51,9% ha fratelli o sorelle sani, l'11,1% ha fratelli o sorelle con PKU e il 37,0% non ha fratelli o sorelle; inoltre è stato riportato che il 94,3% dei pazienti non soffre di altre patologie oltre alla fenilchetonuria, mentre il 5,7% risulta essere affetto anche da allergie.

La maggior parte (86.25%) dei bambini ha mostrato livelli adeguati di funzionamento psicologico generale: solo il 13.8% del campione ha punteggi nella fascia clinica nella scala totale di difficoltà. In merito alle sotto scale si riportano le percentuali in fascia clinica rispettivamente per i sintomi emotivi, problemi con i pari, comportamenti prosociali, disturbi della condotta e iperattività: 3.2%, 6.5%, 12.5%, 9.1%, 16.1%.

2.3.2 Procedura

Lo studio è stato condotto presso l'UOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie dell'Ospedale di Padova e i dati sono stati raccolti per la maggior parte in presenza, attraverso la somministrazione a bambini e ragazzi affetti da PKU e ai loro genitori di una Survey ad hoc a partire dal mese di giugno 2022 fino a marzo 2023. I soggetti sono stati contattati quando si recavano in ospedale per le visite di routine: sono state spiegate loro le modalità e le finalità dello studio così da poter fornire il consenso informato per la loro partecipazione e per quella dei figli e la compilazione dei questionari, svolta in un luogo silenzioso e privo di distrazioni, che ha richiesto un tempo di circa 20-30 minuti. Ai genitori non fisicamente

raggiungibili è stato inviato il link del questionario da compilare in autonomia online. Lo studio è stato approvato dal comitato etico per la ricerca 5637/AO/23.

2.3.3 Strumenti

2.3.3.1 Survey ad hoc

A seguito della raccolta dei dati demografici del campione sopra citata, è stata realizzata una Survey ad Hoc volta ad indagare il funzionamento psicologico dei genitori dei bambini affetti da PKU e dei pazienti stessi.

Per la Survey rivolta ai genitori sono stati usati alcuni item di tipo qualitativo, valutati su una scala Likert a 5 punti riferita alla frequenza di un determinato comportamento, estrapolati dal Pediatric Inventory for Parent (PIP; Streisand, 2001), che analizza lo stress genitoriale relativo alla cura di una persona affetta da malattia pediatrica e dal PKU- Quality of life (PKU-QOL, nella versione per genitori; Regnault et al., 2015; Jurecki et al., 2017), che esamina l'influenza della malattia del figlio sulla qualità della vita dei genitori. Gli item indagavano rispettivamente le aree riguardanti la preoccupazione per la salute del figlio, la difficoltà relativa alla gestione degli aspetti pratici della gestione della malattia e, relativamente all'impatto del disturbo sulla vita quotidiana, è stato esplorato il grado di difficoltà dell'adesione al trattamento medico.

Nella Survey somministrata ai pazienti invece, sono stati indagati gli aspetti di preoccupazione per la propria salute e la difficoltà legata all'attesa dei risultati degli esami clinici; anche in questo caso sono stati inseriti alcuni item provenienti dal PKU – Quality of life (PKU-QOL; Regnault et al., 2015; Jurecki et al., 2017), che esaminavano l'impatto della malattia sulla vita del paziente.

2.3.3.2 Questionari standardizzati

Al campione di madri e padri sono stati poi somministrati l'Intolerance of Uncertainty Scale-Revised (IUS-R, Bottesi et al., 2019; Bottesi et al., 2022), il Generalized Anxiety disorder Scale (GAD-7, Spitzer et al., 2006) e lo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ, Goodman, 2001; Di Riso et al., 2010).

Lo IUS-R è un questionario self-report di 12 item che valuta la tendenza a trovare l'incertezza sconvolgente e angosciante, colta nelle sue dimensioni "Prospettica" e "Inibitoria"; sulla base delle risposte ad una scala Likert a 5 punti (da "Per niente d'accordo", a "Completamente d'accordo"). Gli item proposti derivano dalla semplificazione linguistica degli item proposti nello IUS-12, per renderlo di più facile comprensione anche ai bambini

più piccoli. Nella versione italiana, il questionario è stato validato per bambini e ragazzi italiani dagli 11 ai 17 anni d'età (Bottesi et al., 2019; Bottesi et al., 2022).

Il GAD-7 è un questionario self-report che indaga lo stato di ansia provato nelle due settimane precedenti alla somministrazione, composto da 7 item a cui si chiede di rispondere sulla base di una scala Likert a 4 punti (“Mai”, a “Quasi ogni giorno”) relativa alla frequenza con cui hanno sperimentato determinate situazioni o stati emotivi, quali ad esempio sentirsi nervosi, preoccupati o facilmente irritabili.

Lo Strengths and Difficulties Questionnaire nasce come un questionario self-report che indaga il funzionamento psicologico in bambini e giovani. È stata utilizzata la versione parent-report circa il comportamento del proprio figlio nei sei mesi precedenti. Consta di 25 item, valutati su una scala Likert a 3 punti (“Non vero”, “Parzialmente vero”, “Assolutamente vero”).

Vi sono 5 sottoscale (ognuna composta da 5 items), che indagano diverse dimensioni del funzionamento e del comportamento del paziente: Sintomi emotivi (EMO), Problemi comportamentali (CON), Iperattività e difficoltà a mantenere la concentrazione (HYP), Difficoltà nella relazione coi pari (PEER) e Comportamenti prosociali (PROS). A loro volta le prime 4 sottoscale relative ad aspetti di difficoltà costituiscono il punteggio globale delle debolezze del funzionamento psicologico del soggetto (Goodman, 2001; Di Riso et al., 2010), definito come “Total Difficulties Score” (TDS). Il questionario è stato validato, nella versione italiana per bambini e ragazzi italiani dagli 11 ai 17 anni d'età

Al campione clinico dei bambini e adolescenti sono stati somministrati lo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ, Goodman, 2001; Di Riso et al., 2010), nella versione self-report, e l'Intolerance of Uncertainty Scale-Revised (IUS-R, Bottesi et al., 2019; Bottesi et al., 2022).

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Analisi statistiche

Per il presente lavoro è stato utilizzato il test non parametrico di Kruskal-Wallis per i confronti tra gruppi di madri, padri e di bambini per forma di malattia, data la piccola numerosità dei campioni, per verificare se ci sono differenze nelle risposte ai diversi test sulla base del grado di malattia da cui è affetto il bambino; sono stati effettuati poi dei confronti post-hoc a coppie, secondo il metodo di Bonferroni.

Inoltre, sono state usate correlazioni di Spearman (controllate per l'età del bambino) tra alcuni item di PIP, PKU-QOL e GAD-7 e IUS dei genitori e i valori del questionario SDQ del figlio

3.2 Confronti per forma di malattia

3.2.1 confronti nel gruppo dei bambini

	CLASSICA	BH4 RESPONSIVA	HPA			CONFRONTO POST-HOC
	Rango medio	Rango medio	Rango medio	statistica test	p- value	
IUS totale	15.23	12.43	7.58	4.554	.103	
IUS - prospective	13.79	13.50	10.83	.695	.707	
IUS - inhibitory	17.14	12.86	6.64	8.781	.012	classica>HPA
SDQ - totale	15.75	15.00	13.00	.458	.795	
SDQ - emo	18.20	16.75	11.13	3.341	.188	
SDQ - peer	16.88	15.38	14.71	.342	.843	
SDQ - pros	17.56	17.31	15.50	.269	.874	
SDQ - con	19.94	13.63	14.13	3.410	.182	
SDQ - hyp	17.88	12.93	14.50	1.753	.416	
SDQ - INT	17.81	16.63	13.75	1.032	.597	
SDQ - EXT	17.71	12.57	15.29	1.656	.437	

Tabella 1: test di Kruskal Wallis per confrontare le risposte ai questionari che indagano l'intolleranza all'incertezza e il funzionamento generale dei bambini affetti da PKU, classificati sulla base del tipo di malattia da cui sono affetti.

Considerando l'intolleranza all'incertezza non è emersa nessuna differenza significativa per quanto riguarda la scala totale. In merito alle sottoscale, solo per quella che misura l'IU inibitoria risulta esserci una differenza significativa tra gruppi, con punteggi più alti per chi ha la forma classica rispetto alla HPA.

Nell'analisi del funzionamento psicologico totale dei bambini non si riscontrano differenze significative, le quali non emergono neppure in nessuna delle sottoscale che compongono il test SDQ.

3.2.2 Confronti nel gruppo delle madri

	CLASSICA	BH4 RESPONSIVA	HPA		
	Rango medio	Rango medio	Rango medio	statistica test	p-value
IUS totale	15.50	11.93	13.56	.933	.627
IUS - prospective	15.58	12.00	13.38	.977	.613
IUS - inhibitory	15.92	9.86	14.75	2.766	.251
gad7 totale	12.14	14.57	12.79	.486	.784

Tabella 2: test di Kruskal Wallis per confrontare le risposte ai questionari che indagano l'intolleranza all'incertezza e gli indici di ansia generale delle madri dei bambini affetti da PKU, classificati sulla base del tipo di malattia da cui sono affetti.

Analizzando l'intolleranza all'incertezza relativa alle madri non emergono differenze significative tra i diversi tipi di malattia né nella scala totale, né per quanto riguarda le sottoscale.

Anche nel questionario che indagano i livelli di ansia non si riscontrano valori significativi.

3.2.3 Confronti nel gruppo dei padri

	CLASSICA	BH4 RESPONSIVA	HPA		
	Rango medio	Rango medio	Rango medio	statistica test	p-value
IUS totale	9.40	11.00	10.50	.259	.879
IUS - prospective	9.20	11.50	10.58	.486	.784
IUS - inhibitory	10.15	10.00	9.75	.019	.990
gad7 totale	10.45	12.17	8.17	1.167	.558

Tabella 3: test di Kruskal Wallis per confrontare le risposte ai questionari che indagano l'intolleranza all'incertezza e gli indici di ansia generale dei padri dei bambini affetti da PKU, classificati sulla base del tipo di malattia da cui sono affetti.

Considerando l'intolleranza all'incertezza - totale e nelle sottoscale - non emergono differenze significative tra le diverse forme di malattia; allo stesso modo non si riscontrano valori significativi nemmeno per quanto riguarda i livelli di ansia percepita.

3.3 Correlazioni tra questionari delle madri e il funzionamento psicologico generale dei bambini

	SDQ totale		SDQ emo		SDQ con		SDQ hyp		SDQ peer		SDQ pros	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value
Quanto difficile è stato o è in generale per te andare in clinica o in ospedale	.190	.422	.470	.024	.110	.616	.255	.265	.569	.006	.292	.176
Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile assicurarmi che mio/a figlio/a seguisse la dieta	.329	.157	.116	.606	.680	.000	.527	.012	.071	.753	.097	.669
È stancante dover ripetere a mio/a figlio/a le spiegazioni sulla fenilchetonuria (dieta, integratori, malattia)	.069	.773	.003	.989	.590	.002	.341	.121	.085	.700	.124	.574
La fenilchetonuria mi fa arrabbiare	.066	.793	.099	.671	.103	.649	.081	.734	.044	.850	.266	.231
IUSG_totale_m	.377	.101	.330	.124	.109	.613	.135	.548	.527	.010	.165	.441
IUSG_prospective_m	.228	.228	.152	.489	.070	.747	.041	.857	.427	.042	.148	.490
IUSG_inhibitory_m	.530	.016	.543	.007	.448	.028	.361	.099	.612	.002	.087	.686
gad7_total_m	.569	.011	.367	.092	.326	.129	.417	.060	.600	.003	.277	.211

Tabella 4: correlazioni tra alcuni item di PIP e PKU-QOL, GAD-7 e della madre con i valori del questionario SDQ del figlio (correlate per età del bambino).

Sono emerse correlazioni positive e significative tra la variabile “*Quanto difficile è stato o è in generale per te andare in clinica o in ospedale*” e le sottoscale che indagano la dimensione emotiva e relazionale del funzionamento psicologico del bambino, mentre l’item riferito alla difficoltà nel far seguire la dieta al figlio risulta positivamente correlato con la sottoscala relativa ai disturbi della condotta e con quella relativa all’iperattività.

Si riscontra una forte correlazione positiva anche tra l’item “*È stancante dover ripetere a mio/a figlio/a le spiegazioni sulla fenilchetonuria (dieta, integratori, malattia)*” e la sottoscala che indaga i disturbi della condotta.

Dall'analisi dell'intolleranza all'incertezza totale emerge una correlazione positiva non trascurabile con la variabile che analizza i problemi con i pari ad opera del bambino; anche le sottoscale prospettica ed inibitoria presentano una correlazione positiva e significativa con la medesima variabile.

Nella dimensione inibitoria di questo costrutto si riscontrano inoltre correlazioni positive e significative con il punteggio totale di difficoltà psicologiche del bambino e con le sottoscale dei sintomi emotivi, della condotta e dei problemi con i pari.

Il costrutto relativo all' ansia totale presenta una correlazione forte e positiva con le difficoltà di adattamento psicologico totali del bambino e con la sottoscala che indaga i problemi con i pari.

3.4 Correlazioni tra questionari dei padri e il funzionamento psicologico generale dei bambini

	SDQ totale		SDQ emo		SDQ con		SDQ hyp		SDQ peer		SDQ pros	
	r	p- valu e	r	p- valu e	r	p- valu e	r	p- valu e	r	p- valu e	r	p- valu e
Quanto difficile è stato o è in generale per te andare in clinica o in ospedale	.126	.669	.253	.363	.241	.368	.366	.163	.239	.391	.220	.412
Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile assicurarmi che mio/a figlio/a seguisse la dieta	.602	.039	.473	.102	.722	.004	.601	.023	.185	.544	.012	.968
È stancante dover ripetere a mio/a figlio/a le spiegazioni sulla fenilchetonuria (dieta, integratori, malattia)	.635	.015	.512	.051	.757	.001	.619	.011	.276	.320	.077	.777
La fenilchetonuria mi fa arrabbiare	.391	.186	.412	.143	.532	.041	.537	.039	.057	.847	.076	.787
IUSG_totale_p	.333	.245	.317	.250	.372	.156	.425	.101	.136	.628	.063	.815
IUSG_prospettive_p	.278	.335	.313	.256	.273	.306	.318	.229	.109	.699	.032	.909

IUSG_inhibitory_p	.56 9	.034	.49 5	.061	.59 4	.015	.59 8	.014	.28 8	.297	.23 0	.391
gad7_total_p	.45 9	.098	.56 3	.029	.45 9	.074	.46 2	.072	.05 2	.855	.00 2	.996

Tabella 5: correlazioni tra alcuni item di PIP e PKU-QOL e GAD-7 del padre con i valori del questionario SDQ del figlio (correlate per l'età del bambino).

Le due variabili del PKU-QOL (“Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile assicurarmi che mio/a figlio/a seguisse la dieta” e “È stancante dover ripetere a mio/a figlio/a le spiegazioni sulla fenilchetonuria (dieta, integratori, malattia)”) presentano delle correlazioni significative e positive con le sottoscale che indagano il punteggio totale di difficoltà psicologiche del bambino, i disturbi della condotta e l’iperattività, mentre quella relativa alla rabbia causata dalla PKU risulta essere correlata positivamente con le dimensioni legate ai disturbi della condotta e all’iperattività.

Analizzando l’intolleranza all’incertezza paterna, solo la dimensione inibitoria risulta essere correlata in modo positivo con la scala del punteggio totale di difficoltà psicologiche del bambino, oltre che, con una particolare intensità, anche con le sottoscale relative alla dimensione dei disturbi della condotta e dell’iperattività.

La variabile relativa all’ansia totale invece, presenta una correlazione positiva e significativa, con la sottoscala che indaga i sintomi emotivi del bambino.

CAPITOLO: 4 DISCUSSIONE

Questo studio aveva l'intento di indagare il funzionamento psicologico di un campione di 36 bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni affetti da PKU, di valutare il benessere psicologico, in particolare i livelli di ansia e di intolleranza all'incertezza, dei loro genitori e infine di analizzare possibili correlazioni tra lo stress e l'ansia genitoriale e l'adattamento psicologico del bambino.

I risultati dello studio si sono dimostrati solo parzialmente coerenti con la letteratura precedente e in alcuni casi si sono osservati riscontri inaspettati.

La prima ipotesi presupponeva di rilevare livelli maggiori di intolleranza all'incertezza e un peggior adattamento psicologico generale per i soggetti affetti da PKU classica, ritenendo che la gravità della malattia avesse un impatto più negativo sul benessere psicologico dei pazienti affetti dalla forma classica rispetto a quelle più moderate o lievi. I dati non hanno riportato differenze significative in merito all'intolleranza all'incertezza totale; tuttavia, è emersa una disparità evidente tra i punteggi di intolleranza all'incertezza inibitoria (*IUS inhibitory*) dei soggetti con PKU classica rispetto a quelli con la forma più lieve (HPA). Nel campione in analisi, dunque, i soggetti più gravemente malati riportano maggiori livelli di "paralisi comportamentale" (Bottesi et al., 2019) rispetto agli altri soggetti, e utilizzano quindi strategie basate sull'evitamento comportamentale e cognitivo dell'incertezza, probabilmente legati alla consapevolezza che la gravità della loro malattia ha un impatto più decisivo sulla loro qualità della vita. Il trattamento per la PKU classica, infatti, ha caratteristiche più rigide, impone una stretta compliance alla dieta ed è associata all'onere di un follow-up più rigoroso (Ashe et al., 2019), con maggiori rischi per lo sviluppo connessi ad un'aderenza insufficiente; per questo motivo, i monitoraggi dei livelli di Phe possono essere vissuti con un maggiore carico emozionale dai pazienti affetti da PKU classica, dal momento che rappresentano un'occasione di maggiore incertezza sull'andamento della malattia, con implicazioni più impattanti rispetto alle forme più lievi. I risultati ottenuti sono quindi coerenti con quelli emersi dallo studio di Wright e colleghi (2009) in cui sono stati riscontrati, in diverse malattie croniche, livelli più alti di incertezza correlati ad un maggior numero di eventi ospedalieri percepiti come fonte di stress (ad esempio i monitoraggi dei livelli di Phe) e a maggiore invadenza della malattia: ciò può rendere più difficile per i soggetti gestire l'intolleranza all'incertezza. La componente inibitoria dell'intolleranza all'incertezza costituisce un impedimento nel funzionamento attuale, ed è spesso correlata a

diverse sintomatologie psicopatologiche, come ansia sociale, panico e depressione (Fetzner et al.,2013).

I punteggi relativi al funzionamento psicologico, totale e nelle sue sottoscale, non riportano invece particolari differenze tra le varie forme di malattia, dimostrando livelli simili di problemi sul piano emotivo, comportamentale, dell'iperattività, dei problemi di relazione con i pari e dei comportamenti prosociali in tutti i tipi di malattia. Il risultato ottenuto non è tuttavia coerente con gli studi precedenti, che confermavano una qualità della vita peggiore per i bambini con PKU classica (Cazzorla et al.,2014; Bosch et al., 2015), a causa dell'impatto maggiore delle concentrazioni di Phe nell'organismo negli individui affetti dalla forma più grave di PKU. Questo risultato può essere imputato ai trattamenti terapeutici a cui tutti i soggetti del campione sono sottoposti, che contribuiscono a mantenere i livelli ematici di Phe entro gli intervalli idonei, consentendo una diminuzione complessiva degli esiti disadattivi connessi al disturbo e dimostrando un'efficacia simile a quella riscontrata da Walder e colleghi (2010) nel loro studio. In questo caso i soggetti, pur avendo forme di disturbo diverse, seguono un regime dietetico specifico per le loro esigenze, che permette ad ognuno di raggiungere i livelli "sicuri" di Phe, tramite restrizioni e dosaggi calibrate individualmente. I pazienti del reparto dove sono stati raccolti i dati, inoltre, sono accompagnati da una terapeuta dal punto di vista psicologico, il che giustifica il buon adattamento psicologico riscontrato nei soggetti, nelle diverse forme del disturbo.

Relativamente alla seconda ipotesi, che si proponeva di confrontare i livelli di ansia e di intolleranza all'incertezza tra le madri di soggetti con diverse forme di PKU, non sono emerse differenze significative tra i diversi tipi di malattie per entrambi i costrutti indagati. Questo risultato si pone in contrasto con quanto riscontrato nella letteratura precedente, dove sono stati rilevati maggiori livelli di ansia percepiti dalle madri di pazienti più gravi (Gunduz et al.,2015, Morawska et al.,2020), legato alla maggiore intransigenza di aderenza alla dieta, per evitare conseguenze altamente negative sull'adattamento del figlio. Allo stesso modo, per quanto ci si aspettassero maggiori livelli di intolleranza all'incertezza per le madri di bambini con la PKU classica, sempre a fronte di un impatto più gravoso sulla salute del figlio, i punteggi delle madri del campione sono risultati abbastanza omogenei tra le diverse forme di disturbo. Una possibile spiegazione può essere attribuita al supporto psicologico offerto dal personale sanitario a tutte le famiglie dei pazienti, garantendo loro un'adeguata conoscenza e preparazione sulla malattia e sulla sua gestione, e fornendo il sostegno

necessario per affrontare le sfide della malattia in modo adattivo, come suggerito dalla letteratura precedente (Gentile et al., 2010; Jusiene et al., 2004, Medford et al., 2017).

Come nel campione delle madri, anche i risultati ottenuti nel gruppo dei padri si sono dimostrati incoerenti con la terza ipotesi: non sono state riscontrate, infatti, differenze significative nei livelli di ansia e intolleranza all'incertezza riguardo le diverse forme di PKU dei figli. Il risultato ottenuto nel campione dei padri può essere ricondotto a quello delle madri, attribuendo l'omogeneità dei livelli di ansia e intolleranza all'incertezza tra le varie forme di malattia, allo stesso supporto psicologico di cui hanno beneficiato anche le madri del campione. Si presuppone infatti che nello stesso modo in cui i padri del campione si sono dimostrati disponibili per la partecipazione a questo studio, essi abbiano riportato anche una disponibilità a ricevere supporto dall'equipe medica e dalla psicoterapeuta per affrontare le difficoltà pratiche ed emotive legate alla malattia del figlio.

Considerando la quarta ipotesi, sono emerse correlazioni positive tra l'item del PIP delle madri ("Quanto difficile è stato o è in generale per te andare in clinica o in ospedale"), che indaga lo stress genitoriale legato alla gestione della malattia, e le dimensioni dei sintomi emotivi e di relazione con i pari dei figli, mentre gli items che valutavano la qualità della vita genitoriale in relazione alla malattia ("Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile assicurarmi che mio/a figlio/a seguisse la dieta" e "È stancante dover ripetere a mio/a figlio/a le spiegazioni sulla fenilchetonuria (dieta, integratori, malattia)") sono risultati correlati alla dimensione dei disturbi della condotta e dell'iperattività, dimostrando, coerentemente con quanto emerso dallo studio di Bosch e colleghi (2015) che lo stress percepito dai genitori è associato al benessere del figlio, il quale tende a riscontrare problemi emotivi, comportamentali e nelle relazioni con i pari.

Questi risultati sono probabilmente spiegati dall'impatto pluridirezionale che la malattia ha su tutti i membri della famiglia, secondo il modello transazionale delle interazioni tra genitori e figli (Sameroff & Chandler, 1975), coerente con la teoria dei sistemi familiari, per la quale ciò che accade a un membro della famiglia influenza anche gli altri membri della famiglia, la cui reazione influisce sul membro target (Helgeson et al., 2012).

Queste relazioni possono essere in parte spiegate dal fatto che lo stress genitoriale dovuto alla gestione della malattia e agli eventuali problemi internalizzanti ed esternalizzanti del figlio (Landolt et al., 2002; Walder et al., 2010) può essere associato ad un minor senso di vicinanza da parte dei genitori, che sfocia in interazioni emotive negative (Cramm &

Nieboer, 2012), le quali influiscono negativamente sulle capacità emozionali e relazionali del figlio, che, avendo come riferimenti emozionali dei genitori emotivamente provati e quindi poco disponibili in questo aspetto, non avranno modo di imparare a gestire le proprie emozioni e la relazione con i pari in modo pienamente adattivo.

Il bambino, infatti, può riscontrare difficoltà nel relazionarsi con i pari e rischia di sviluppare problemi di tipo internalizzante o esternalizzante, come sintomi di ansia, minori sentimenti positivi rispetto ai coetanei o problemi di aggressività, iperattività e disturbi della condotta in generale.

La scala dell'intolleranza all'incertezza materna, nella sua totalità e in entrambe le sue sottoscale, è risultata inaspettatamente correlata positivamente con la sottoscala relativa ai problemi con i pari del figlio. L'intolleranza all'incertezza inibitoria, inoltre, ha presentato forti correlazioni con il punteggio totale di difficoltà psicologiche del bambino e con le sottoscale dei sintomi emotivi e della condotta, oltre che ai problemi con i pari sopracitati. Considerando il costrutto relativo alla percezione dell'ansia generale, è emersa infine una forte e positiva correlazione con le difficoltà di adattamento psicologico generale del bambino e con la sottoscala che esamina i problemi con i coetanei.

Data la natura stessa della malattia, caratterizzata da un decorso imprevedibile e poco certo (Pinquart et al., 2018), a cui si aggiunge la preoccupazione relativa alla prognosi che potrebbe cambiare ad ogni visita di monitoraggio, si può ipotizzare che questa ricopra un ruolo importante nell'influenzare sia le madri che i bambini: come è stato dimostrato anche dagli studi di Wright e colleghi (2009), un maggior numero di eventi ospedalieri percepiti come stressanti, un contatto continuo con il personale medico e una maggiore invadenza della malattia sono associati ad alti livelli di intolleranza all'incertezza rispetto alla malattia. Di conseguenza, la correlazione rilevata potrebbe essere legata ad un'altra variabile non misurata, ma influente, quale la malattia.

La letteratura attuale non ha ancora indagato le relazioni specifiche tra l'intolleranza all'incertezza percepita dai genitori e le conseguenze che essa può avere sullo sviluppo emotivo e relazionale dei figli. È stato dimostrato che gli individui con alta intolleranza all'incertezza percepiscono gli eventi futuri incerti come minacciosi e angoscianti (Bottesini et al., 2019), e questo porta a reazioni negative sul piano emotivo, cognitivo e comportamentale (Konstantellou et al., 2022), come ad esempio l'evitamento di situazioni avvertite come minacciose, per ridurre i livelli di angoscia percepiti. La teoria dei sistemi familiari riconosce il forte impatto dei tratti caratteriali, dei modelli di comportamenti e dei

giudizi genitoriali sulla formazione dell'individualità del figlio: sulla base di questo assunto si può ipotizzare che i modelli di comportamento genitoriale basati sull'evitamento di situazioni incerte o ambigue, e gli stili cognitivi negativi nell'interpretazione di informazioni vengano imitati dai figli, i quali arrivano ad incorporare nei propri repertori cognitivi e comportamentali, gli stessi atteggiamenti di rifiuto ed evitamento dell'incertezza che hanno osservato nei genitori. Di conseguenza, si presuppone che i comportamenti di evitamento interferiscano con lo sviluppo sociale e relazionale del bambino, portandolo a sperimentare diverse problematiche nelle relazioni con i pari.

Uno studio sull'intolleranza all'incertezza nei genitori di figli con disturbo alimentare ha riscontrato che i genitori tendevano ad evitare situazioni con esito incerto e a modificare la loro routine per far fronte alle necessità della malattia del figlio, come ad esempio situazioni di ritrovo in cui era coinvolta l'assunzione di cibo: questo potrebbe modellare gli ambienti in cui i figli vivono, negando loro la possibilità di imparare a gestire l'incertezza e le relazioni sociali (Konstantellou et al.,2022).

Nel campione paterno invece, i punteggi legati alla qualità della vita del padre in relazione alla malattia hanno riportato delle correlazioni significative e positive con le sottoscale che indagano il punteggio totale di difficoltà psicologiche del bambino, i disturbi della condotta e l'iperattività, mentre quella relativa alla rabbia causata dalla PKU risulta essere correlata positivamente con le dimensioni legate ai disturbi della condotta e all'iperattività. Questi risultati si rivelano generalmente coerenti con quelli ottenuti nel campione materno: anche in questo caso le relazioni tra lo stress genitoriale e i sentimenti negativi legati alla malattia e i problemi comportamentali del bambino si influenzano a vicenda in una relazione bidirezionale, in cui allo stress paterno sono associati problemi di tipo esternalizzante del figlio, espressi attraverso comportamenti problematici e di iperattività.

Emerge quindi una differenza tra la qualità della vita in relazione alla malattia percepita dalle madri e dai padri e le dimensioni dell'adattamento del figlio a cui sono correlate: il funzionamento psicologico delle madri risulta correlare maggiormente con aspetti internalizzanti, mentre quello dei padri è legato ad aspetti esternalizzanti. Sebbene non ci siano numerosi studi in letteratura che indaghino le differenze specifiche tra l'impatto materno e paterno sull'adattamento del figlio, una possibile spiegazione potrebbe riguardare le differenze di genere che spesso influiscono sugli approcci genitoriali. Dalla letteratura emerge che le madri risultano solitamente più coinvolte nella socializzazione emotiva rispetto ai padri, i quali spesso assumono un linguaggio emotivo più limitato (Bottesi et

al.,2019), aderendo maggiormente alle norme culturali di genere stereotipiche e adottando approcci più orientati alla pragmaticità: questo potrebbe giustificare una diversa interazione con il figlio, il cui adattamento si può correlare in modo diverso con la madre e con il padre. Per quanto riguarda l'intolleranza all'incertezza paterna, l'unica correlazione che emerge è quella tra la IU inibitoria e il punteggio totale di difficoltà psicologiche del figlio, la dimensione dei disturbi della condotta e dell'iperattività. I risultati relativi ai disturbi della condotta e dell'iperattività possono essere ricondotti alla relazione reciproca che è stata riscontrata tra l'adattamento genitoriale e i disturbi esternalizzanti del figlio,: se da un lato, infatti, la condizione stessa del bambino può essere causa di numerosi disturbi esternalizzanti, tra cui anche l'iperattività e l'aggressività riportata da alcuni studi (Jusiene et al.,2004; Weglage et al.,1992; Arnold et al.,2004) e altri problemi comportamentali, e può essere quindi fonte di preoccupazione per i genitori, dall'altro i padri possono vivere la situazione con difficoltà e riportare alti livelli di stress, influenzando il comportamento del bambino e spingendolo a mettere in atto comportamenti di sfida.

La variabile relativa all'ansia totale invece, presenta una correlazione positiva e significativa con la sottoscala che indaga i sintomi emotivi del bambino: questo risultato è coerente con la letteratura che individua una relazione tra l'ansia genitoriale, espressa attraverso canali verbali, non verbali o tramite modelli comportamentali (Aktar et al., 2017), e i problemi internalizzanti dei figli, i quali interiorizzano un approccio emotivo incentrato sulla preoccupazione, sull'evitamento esperienziale e su reazioni di paura e ansia.

4.1 Limiti specifici dello studio

Questo studio presenta alcune limitazioni. Uno dei limiti principali è rappresentato dalla ridotta numerosità del campione, che non rende possibile la generalizzazione dei risultati. Questo fatto può essere attribuito all'epidemiologia del disturbo, il quale colpisce una piccola percentuale di individui, rendendo statisticamente più difficile costruire un campione particolarmente numeroso.

Un altro limite che lo studio riporta è la mancanza di un gruppo di controllo costituito da soggetti sani, per permettere un confronto non solo all'interno delle diverse forme di malattia, ma anche con i pazienti e i genitori di un campione non clinico, e valutare gli effetti dei costrutti indagati, in particolare dell'intolleranza all'incertezza, in famiglie colpite da malattie croniche e in famiglie sane. Inoltre, questo studio ha esaminato l'esistenza di associazioni tra aspetti del funzionamento psicologico dei genitori e dei loro figli, ma non

ha valutato il rapporto causa-effetto tra le variabili, dal momento che potrebbero esserci altre variabili qui non considerate, che hanno influenzato i risultati ottenuti.

4.2 Punti di forza dello studio

L'inclusione nella ricerca di un campione di padri rende lo studio particolarmente innovativo, data la scarsa letteratura finora disponibile sul ruolo dei padri di bambini e adolescenti con malattie croniche e in particolare con PKU. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che i bambini sono solitamente accompagnati alle visite dalle madri, che risultano quindi più facilmente raggiungibili dei coniugi per eventuali studi e ricerche, mentre i padri sembrano essere generalmente "esclusi" dalle cure, o assumono ruoli di supporto principalmente economico (Pelchant et al., 2003; Poria et al., 2010). Questo studio, invece, ha permesso di ampliare la conoscenza sul benessere psicologico non solo delle madri, ma di entrambi i genitori e di avere un quadro completo sull'impatto psicologico della malattia. Rilevante è stata anche la valutazione del costrutto dell'intolleranza all'incertezza, fino ad ora poco approfondito in relazione a malattie croniche, sia nei pazienti che nei loro genitori, portando ad una consapevolezza nuova a proposito della qualità della vita di coloro che hanno a che fare con la malattia. Inoltre, lo studio delle correlazioni tra il benessere psicologico dei genitori, indagato in tre costrutti specifici, e l'adattamento del figlio, ha permesso di valutare l'influenza reciproca tra genitori e figli, all'interno di un contesto di malattia cronica, che nella letteratura attuale non è stato ancora analizzato esaustivamente da questa prospettiva.

4.3 Conclusioni e sviluppi futuri

Lo studio ha preso in esame il funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU e dei loro genitori, indagando costrutti quali l'ansia e l'intolleranza all'incertezza in parte già affrontati in letteratura in relazione ad altre malattie croniche, ma che non erano stati indagati in relazione alla PKU. In particolare, l'intolleranza all'incertezza, essendo un costrutto abbastanza recente, può essere approfondita da ricerche future, sia in soggetti adulti, che in bambini e adolescenti affetti da malattie croniche.

Il coinvolgimento nello studio di entrambi i genitori dei pazienti con PKU ha rappresentato una novità, dal momento che la letteratura precedente si è principalmente occupata del benessere e dei bisogni delle madri, oppure considerando la coppia di genitori nel suo insieme, senza indagare le differenze individuali delle esperienze di padri e madri. Ovviamente, il focus imposto dalla ricerca ha permesso di indagare solo alcuni costrutti del

benessere psicologico di madri e padri, quali appunto, lo stress genitoriale legato alla malattia, l'ansia e l'intolleranza all'incertezza; in futuro potrebbe essere interessante analizzare altri costrutti psicologici di entrambi i genitori, quali ad esempio, la preoccupazione o la percezione di supporto sociale, e valutarne le differenze specifiche tra le madri e i padri. Inoltre, da alcuni studi è emerso che le strategie di coping messe in atto dai genitori e gli stili genitoriali adottati nell'educazione del figlio, svolgono un'importante funzione "mediatrice" tra il benessere psicologico dei genitori e quello dei figli (Weglage et al., 1992; Jusiene et al,2004), e potrebbero rappresentare il 38% della varianza dei problemi di interiorizzazione ed esternalizzazione dei figli: sulla base di questi assunti si auspica un approfondimento di questi aspetti in studi futuri, prendendo in considerazione soggetti sani e soggetti affetti da malattie croniche, assieme ai loro genitori.

A partire da questa ricerca, che ha rilevato alcune correlazioni significative tra lo stress genitoriale legato alla malattia, l'intolleranza all'incertezza, l'ansia dei genitori e il funzionamento nelle aree emotive e comportamentali del bambino, è auspicabile un'esplorazione più approfondita di tali relazioni in un campione più vasto di pazienti e genitori. Inoltre, sarebbe utile analizzare le diverse strategie di coping messe in atto da genitori e pazienti affetti da PKU e da altre malattie croniche, e valutarne l'impatto sulla qualità della vita dei soggetti interessati, per promuovere forme di supporto psicologico appropriato da affiancare al trattamento medico, e garantire uno sviluppo e un adattamento adeguato.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, E. B., & Sarason, I. G. (1963). Relation between anxiety in children and their parents. *Child Development*, 34(2), 237–246. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1963.tb05135.x>
- Aktar, E., Nikolić, M., & Bögels, S. M. (2017). Environmental transmission of generalized anxiety disorder from parents to children: worries, experiential avoidance, and intolerance of uncertainty. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 137–147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/eaktar>
- Ambler, O., Medford, E., & Hare, D. J. (2018). Parenting a Child with Phenylketonuria: An Investigation into the Factors That Contribute to Parental Distress. *JIMD reports*, 41, 91–100. https://doi.org/10.1007/8904_2018_105
- Arnold, G. L., Vladutiu, C. J., Orlowski, C. C., Blakely, E. M., & DeLuca, J. (2004). Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, 27(2), 137–143. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000028725.37345.62>
- Arnold, G., Kramer, B., Kirby, R., Plumeau, P., Blakely, E., Cregan, L. S., & Davidson, P. (2007). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 87(5), 565–570. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1998.tb01505.x>
- Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S., Panetta, J., Fazio, T., De Jong, G., & Walterfang, M. (2019). Psychiatric and cognitive aspects of phenylketonuria: The limitations of diet and promise of new treatments. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 561. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00561>
- Asmundson, G. J. G., Abramowitz, J. S., Richter, A. A., & Whedon, M. (2010). Health anxiety: Current perspectives and future directions. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 306–312. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0123-9>
- Atzaba-Poria, N., Meiri, G., Millikovsky, M., Barkai, A., Dunaevsky-Idan, M., & Yerushalmi, B. (2010). Father-child and mother-child interaction in families with a

child feeding disorder: The role of paternal involvement. *Infant mental health journal*, 31(6), 682–698. <https://doi.org/10.1002/imhj.20278>

- Berenbaum, H., Bredemeier, K., & Thompson, R. J. (2008). Intolerance of uncertainty: Exploring its dimensionality and associations with need for cognitive closure, psychopathology, and personality. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(1), 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.01.004>
- Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Koledova, E., Benmedjahed, K., & Regnault, A. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 80. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>
- Bottesi, G., Iannattone, S., Carraro, E., & Lauriola, M. (2023). The assessment of Intolerance of uncertainty in youth: An examination of the Intolerance of Uncertainty Scale-Revised in Italian nonclinical boys and girls. *Research on child and adolescent psychopathology*, 51(2), 209–222. <https://doi.org/10.1007/s10802-022-00944-y>
- Bottesi, G., Marchetti, I., Sica, C., & Ghisi, M. (2020). What is the internal structure of intolerance of uncertainty? A network analysis approach. *Journal of Anxiety Disorders*, 75, 102293. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102293>
- Bottesi, G., Noventa, S., Freeston, M. H., & Ghisi, M. (2019). Seeking certainty about Intolerance of Uncertainty: Addressing old and new issues through the Intolerance of Uncertainty Scale-Revised. *PLoS ONE*, 14(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211929>
- Buhr, K., & Dugas, M. J. (2002). The Intolerance of Uncertainty Scale: psychometric properties of the English version. *Behaviour research and therapy*, 40(8), 931–945. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(01\)00092-4](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00092-4)
- Buhr, K., & Dugas, M. J. (2006). Investigating the construct validity of intolerance of uncertainty and its unique relationship with worry. *Journal of Anxiety Disorders*, 20(2), 222–236. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2004.12.004>
- Carleton R. N. (2016). Into the unknown: A review and synthesis of contemporary models involving uncertainty. *Journal of anxiety disorders*, 39, 30–43. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.02.007>

- Cartwright-Hatton, S., McNicol, K., & Doubleday, E. (2006). Anxiety in a neglected population: Prevalence of anxiety disorders in pre-adolescent children. *Clinical Psychology Review*, 26, 817–833.
- Cazzorla, C., Cegolon, L., Burlina, A. P., Celato, A., Massa, P., Giordano, L., Polo, G., Daniele, A., Salvatore, F., & Burlina, A. B. (2014). Quality of Life (QOL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. *BMC Public Health*, 14(1), 1243. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1243>
- Christ, S. E., Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., & White, D. A. (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Molecular genetics and metabolism*, 99 Suppl 1, S22–S32. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.007>
- Coffey J. S. (2006). Parenting a child with chronic illness: a metasynthesis. *Pediatric nursing*, 32(1), 51–59.
- Cohn, L. N., Pechlivanoglou, P., Lee, Y., Mahant, S., Orkin, J., Marson, A., & Cohen, E. (2020). Health Outcomes of Parents of Children with Chronic Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics*, 218, 166–177.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.068>
- Cornacchio, D., Sanchez, A. L., Coxe, S., Roy, A., Pincus, D. B., Read, K. L., Holaway, R. M., Kendall, P. C., & Comer, J. S. (2018). Factor structure of the intolerance of uncertainty scale for children. *Journal of Anxiety Disorders*, 53, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.07.003>
- Cramm, J. M., & Nieboer, A. P. (2012). Longitudinal study of parents' impact on quality of life of children and young adults with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 25(1), 20–28. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2011.00640.x>
- Darke, P. R., & Goldberg, S. (1993). Father-infant interaction and parent stress with healthy and medically compromised infants. *Infant Behavior and Development*, 17(1), 3-14. [https://doi.org/10.1016/0163-6383\(94\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0163-6383(94)90017-5)
- Di Riso, D., Salcuni, S., Chessa, D., Raudino, A., Lis, A., & Altoè, G. (2010). The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). early evidence of its reliability and validity in

a community sample of Italian children. *Personality and Individual Differences*, 49(6), 570–575. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.05.005>

- Eminoglu, T. F., Soysal, S. A., Tumer, L., Okur, I., & Hasanoglu, A. (2013). Quality of life in children treated with restrictive diet for inherited metabolic disease. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 55(4), 428–433. <https://doi.org/10.1111/ped.12089>
- Etemad, K., Heidari, A., Setoodeh, A., Shayeganrad, A., Akhlaghi, A., Azizi, M., Nejabatbakhsh, R., Beheshti Beglar, M., & Lotfi, M. (2020). Health-related quality of life of parents of children with phenylketonuria in Tehran Province, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 26(3), 331–339. <https://doi.org/10.26719/emhj.19.045>
- Fetzner, M. G., Horswill, S. C., Boelen, P. A., & Carleton, R. N. (2013). Intolerance of uncertainty and PTSD symptoms: Exploring the construct relationship in a community sample with a heterogeneous trauma history. *Cognitive Therapy and Research*, 37(4), 725–734. <https://doi.org/10.1007/s10608-013-9531-6>
- Fidika, A., Salewski, C., & Goldbeck, L. (2013). Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health and quality of life outcomes*, 11, 54. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-54>
- Gentile, J. K., Ten Hoedt, A. E., & Bosch, A. M. (2010). Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review. *Molecular genetics and metabolism*, 99 Suppl 1, S64–S67. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.183>
- Goodman R. (2001). Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(11), 1337–1345. <https://doi.org/10.1097/00004583-200111000-00015>
- Gramer, G., Haege, G., Glahn, E. M., Hoffmann, G. F., Lindner, M., & Burgard, P. (2014). Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening--parents' perspectives on child development and impact on family life. *Journal of inherited metabolic disease*, 37(2), 189–195. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9639-6>
- Gunduz, M., Arslan, N., Unal, O., Cakar, S., Kuyum, P., & Bulbul, S. F. (2015). Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences*, 20(4), 350–356. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.4.20150319>

- Hastings R. P., Daley D., Burns C., Beck A. & MacLean W. E. Jr (2006) Maternal distress and expressed emotion: cross-sectional and longitudinal relationships with behavior problems of children with intellectual disabilities. *American Journal of Mental Retardation* 111, 48–61.
- Helgeson, V. S., Becker, D., Escobar, O., & Siminerio, L. (2012). Families With Children With Diabetes: Implications of Parent Stress for Parent and Child Health. *Journal of Pediatric Psychology*, 37(4), 467-478. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsr110>
- Jahja, R., Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., & van Spronsen, F. J. (2013). Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism*, 110 Suppl, S57–S61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.011>
- Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonnevile, L. M. J., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C. G. J., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., & Huijbregts, S. C. J. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of inherited metabolic disease*, 39(3), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9918-0>
- Johnson Wright, L., Afari, N., & Zautra, A. (2009). The illness uncertainty concept: a review. *Current pain and headache reports*, 13(2), 133–138. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0023-z>
- Jurecki, E., Cunningham, A., Birardi, V., Gagol, G., & Acquadro, C. (2017). Development of the US English version of the phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0620-1>
- Jusiene, R., & Kucinskas, V. (2004). Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 10(3), CR102–CR107.

- Klassen, A. F., Raina, P., McIntosh, C., Sung, L., Klaassen, R. J., O'Donnell, M., Yanofsky, R., & Dix, D. (2011). Parents of children with cancer: which factors explain differences in health-related quality of life. *International journal of cancer*, 129(5), 1190–1198. <https://doi.org/10.1002/ijc.25737>
- Knafl, K., & Zoeller, L. (2000). Childhood chronic illness: A comparison of mothers' and fathers' experiences. *Journal of Family Nursing*, 6(3), 287–302. <https://doi.org/10.1177/107484070000600306>
- Kochanova, K., Pittman, L. D., & McNeela, L. (2022). Parenting Stress and Child Externalizing and Internalizing Problems Among Low-Income Families: Exploring Transactional Associations. *Child psychiatry and human development*, 53(1), 76–88. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01115-0>
- Kochanova, K., Pittman, L. D., & Pabis, J. M. (2021). Parenting stress, parenting, and adolescent externalizing problems. *Journal of Child and Family Studies*, 30(9), 2141–2154. <https://doi.org/10.1007/s10826-021-01996-2>
- Konstantellou, A., Sternheim, L., Hale, L., Simic, M., & Eisler, I. (2022). The experience of intolerance of uncertainty for parents of young people with a restrictive eating disorder. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27(4), 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01256-8>
- Landolt, M. A., Nuoffer, J.-M., Steinmann, B., & Superti-Furga, A. (2002). Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *The Journal of Pediatrics*, 140(5), 516–521. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123663>
- Levy, H. L., Sarkissian, C. N., & Scriver, C. R. (2018). Phenylalanine ammonia lyase (Pal): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124(4), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.002>
- Lewin, A. B., Storch, E. A., Silverstein, J. H., Baumeister, A. L., Strawser, M. S., & Geffken, G. R. (2005). Validation of the pediatric inventory for parents in mothers of children with Type 1 diabetes: An examination of parenting stress, anxiety, and childhood psychopathy. *Families, Systems and Health*, 23, 56–65

- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs*, 79(5), 495–500. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>
- MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé*, 68(2), 58-69. <https://doi.org/10.1159/000312813>
- Mahmoudi-Gharaei, J., Mostafavi, S., & Alirezaei, N. (2011). Quality of Life and the Associated Psychological Factors in Caregivers of Children with PKU. *Iranian journal of psychiatry*, 6(2), 66–69.
- Manti, F., Nardecchia, F., Chiarotti, F., Carducci, C., Carducci, C., & Leuzzi, V. (2016). Psychiatric disorders in adolescent and young adult patients with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 117(1), 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.006>
- Medford, E., Hare, D. J., Carpenter, K., Rust, S., Jones, S., & Wittkowski, A. (2017). Treatment Adherence and Psychological Wellbeing in Maternal Carers of Children with Phenylketonuria (PKU). *JIMD reports*, 37, 107–114. https://doi.org/10.1007/8904_2017_23
- Mishel M. H. (1990). Reconceptualization of the uncertainty in illness theory. *Image--the journal of nursing scholarship*, 22(4), 256–262. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1990.tb00225.x>
- Mitchell, A. E., Morawska, A., Kirby, G., McGill, J., Coman, D., & Inwood, A. (2021). Triple P for Parents of Children with Phenylketonuria: A Nonrandomized Trial. *Journal of pediatric psychology*, 46(2), 208–218. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsaa100>
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(8), 697–707. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182141b48>
- Mitmansgruber, H., Smrekar, U., Rabanser, B., Beck, T., Eder, J., & Ellemunter, H. (2016). Psychological resilience and intolerance of uncertainty in coping with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 15(5), 689–695. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.11.011>

- Morawska, A., Mitchell, A. E., Etel, E., Kirby, G., McGill, J., Coman, D., & Inwood, A. (2020). Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child: care, health and development*, 46(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/cch.12727>
- Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., & Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology review*, 17(2), 91–101. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9021-2>
- Osmanağaoğlu, N., Creswell, C., & Dodd, H. F. (2018). Intolerance of Uncertainty, anxiety, and worry in children and adolescents: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 225, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.035>
- Pelchat, D., Bisson, J., Ricard, N., Perreault, M., & Bouchard, J. M. (1999). Longitudinal effects of an early family intervention programme on the adaptation of parents of children with a disability. *International journal of nursing studies*, 36(6), 465–477. [https://doi.org/10.1016/s0020-7489\(99\)00047-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7489(99)00047-4)
- Pelchat, D., Lefebvre, H., & Perreault, M. (2003). Differences and similarities between mothers' and fathers' experiences of parenting a child with a disability. *Journal of Child Health Care*. <https://doi.org/10.1177/13674935030074001>
- Pinquart M. (2018). Parenting stress in caregivers of children with chronic physical condition-A meta-analysis. *Stress and health: journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 34(2), 197–207. <https://doi.org/10.1002/smi.2780>
- Pinquart, M., & Shen, Y. (2011). Behavior problems in children and adolescents with chronic physical illness: a meta-analysis. *Journal of pediatric psychology*, 36(9), 1003–1016. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsr042>
- Regnault, A., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Benmedjahed, K., & Bosch, A. M. (2015). Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: The phenylketonuria – quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0261-6>

- Sameroff, A. J., & Chandler, M. J. (1975). Reproductive risk and the continuum of caretaking casualty. *Review of child development research*, 4(1), 187-244.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Stone, L. L., W. Mares, S. H., Otten, R., E. Engels, C. M., & M. Janssens, M. A. (2016). The Co-Development of Parenting Stress and Childhood Internalizing and Externalizing Problems. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 38, 76-86. <https://doi.org/10.1007/s10862-015-9500-3>
- Streisand, R. (2001). Childhood illness-related parenting stress: The pediatric inventory for parents. *Journal of Pediatric Psychology*, 26(3), 155–162. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/26.3.155>
- Thimm, E., Schmidt, L. E., Heldt, K., & Spiekerkoetter, U. (2013). Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQOL in patients but feared school failure in parents. *Journal of inherited metabolic disease*, 36(5), 767–772. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9566-y>
- Trimarco, B., Manti, F., Nardecchia, F., Melogno, S., Testa, M., Meledandri, G., Carducci, C., Penge, R., & Leuzzi, V. (2020). Executive functioning, adaptive skills, emotional and behavioral profile: A comparison between autism spectrum disorder and phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism reports*, 23, 100577. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100577>
- van Oers, H. A., Haverman, L., Limperg, P. F., van Dijk-Lokkart, E. M., Maurice-Stam, H., & Grootenhuis, M. A. (2014). Anxiety and depression in mothers and fathers of a chronically ill child. *Maternal and child health journal*, 18(8), 1993–2002. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1445-8>
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
- van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter,

- J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Vela-Amieva, M., Ibarra-González, I., & Belmont-Martínez, L. (2014). Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica De México*, 32(5), 281-286. <https://doi.org/10.18233/APM32No5pp281-286>
- Walder, M., Siviero, M. F., Medri, S., Riva, E., Lenti, C., & Albizzati, A. (2010). Fenilcetonuria e sviluppo emozionale in soggetti dai 1,5 ai 18 anni in trattamento dietetico [Phenylketonuria and emotional development in 1,5-18 year-old subjects in dietary treatment]. *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva*, 30(1), 9–16.
- Weglage, J., Fünders, B., Wilken, B., Schubert, D., Schmidt, E., Burgard, P., & Ullrich, K. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European journal of pediatrics*, 151(7), 522–525. <https://doi.org/10.1007/BF01957759>
- Williams, R. A., Mamotte, C. D., & Burnett, J. R. (2008). Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(1), 31-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2423317/>
- Wolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of pku. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(3), 59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>
- Wright, K. D., Lebell, M. A., & Carleton, R. N. (2016). Intolerance of uncertainty, anxiety sensitivity, health anxiety, and anxiety disorder symptoms in youth. *Journal of anxiety disorders*, 41, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.04.011>