



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di laurea magistrale in Psicologia

Clinica dello Sviluppo

Tesi di laurea Magistrale

**LA FENILCHETONURIA IN ETÀ PEDIATRICA:  
IMPATTO DELLA MALATTIA NELLA VITA QUOTIDIANA  
DEL BAMBINO E L'ENGAGEMENT PATERNO**

*Phenylketonuria in paediatrics: impact of the disease on the daily life  
of the child and paternal engagement*

*Relatrice:*

Prof.ssa Daniela Di Riso

*Correlatrice esterna:*

Dott.ssa Chiara Cazzorla

*Laureanda: Anna Gazzera*

*Matricola 2089034*

Anno accademico 2023-2024



## ABSTRACT

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria rara che, se non trattata, costituisce una condizione potenzialmente lesiva per salute fisica e cognitiva dei pazienti che ne sono affetti. Questa patologia è causata da un errore dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH) che impedisce la normale conversione dell'amminoacido fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr). In assenza di cure tempestive, la fenilalanina si accumula nel sangue, passando la barriera ematoencefalica e aumentando il rischio di causare gravi danni cerebrali.

Nonostante le terapie innovative scoperte negli ultimi anni, il trattamento d'elezione è, ancora oggi, la terapia dietetica, basata su un controllo dell'apporto proteico combinata con il supplemento di integratori amminoacidici. Grazie allo screening neonatale e ad una diagnosi precoce, la cura viene iniziata nei primi giorni di vita. Il ruolo dei genitori è essenziale nella gestione di questa patologia: sono i principali responsabili della dietoterapia, del monitoraggio dell'andamento dei valori di fenilalanina e della pianificazione delle periodiche visite ambulatoriali. In letteratura, pochi studi si sono interrogati in merito all'associazione tra il benessere psicologico dei pazienti pediatrici con PKU e il benessere psicologico dei loro caregiver. In particolare, nonostante il crescente numero di studi sul coinvolgimento familiare, molto spesso fanno riferimento principalmente alla figura materna, poiché generalmente viene indicata come caregiver primario nella cura dei figli. Ad oggi non è presente alcuno studio condotto sull'engagement paterno nella gestione del trattamento di bambini affetti da PKU. La presente ricerca ha l'obiettivo di indagare se e come l'engagement paterno possa influenzare il benessere psicologico dei piccoli pazienti (N=29), di età compresa tra 6 e 12 anni, affetti da PKU e seguiti presso l'UOC Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera di Padova, oltre che approfondire alcuni vissuti psicologici dei loro padri (N=30). In particolare, nei bambini è stata misurata la loro qualità di vita, l'ansia legata alla malattia e l'intolleranza all'incertezza. Nei padri sono stati indagati lo stress genitoriale, la depressione, l'ansia e l'engagement. Per studiare il coinvolgimento paterno è stato utilizzato un metodo sia qualitativo che quantitativo con domande

create ad hoc, con l'intenzione di lasciare ai padri la libertà di esprimere il loro punto di vista.

La qualità di vita dei piccoli pazienti è generalmente buona, con un impatto lieve della malattia nel 57% dei bambini. Anche l'ansia e l'intolleranza all'incertezza dei bambini sono risultate nella norma; allo stesso modo la maggior parte dei padri non ha riportato livelli clinici di stress genitoriale, ansia e depressione. Dalle risposte dei padri è emerso, inoltre, un buon coinvolgimento percepito, nonostante una grande variabilità di risposte, che denotano alcune difficoltà nel ruolo genitoriale paterno. Confrontando le variabili psicologiche di pazienti che seguono una dietoterapia con pazienti che non la seguono, sono emerse differenze significative nello stress genitoriale, nella qualità di vita dei bambini, nell'ansia legata alla malattia e nell'intolleranza all'incertezza. Inoltre, sono emerse correlazioni tra variabili psicologiche dei padri e dei figli. In ultimo, si è mostrato come i valori di phe media, lo stress genitoriale e l'engagement paterno potessero predire la qualità di vita dei bambini con la PKU.

## INDICE

<b>CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE SULLA FENILCHETONURIA.....</b>	<b>1</b>
1.1 Definizione .....	1
1.2 Storia della malattia .....	2
1.3 Epidemiologia .....	4
1.4 Genetica e classificazione della PKU .....	4
1.5 Sintomi correlati alla PKU .....	6
1.6 Screening neonatale e diagnosi .....	8
1.7 Trattamento .....	10
1.7.1 La dietoterapia .....	12
1.7.2 La terapia farmacologica.....	16
1.7.3 Nuove frontiere .....	19
<b>CAPITOLO 2 – IMPATTO DELLA MALATTIA SUI PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA E SUI PADRI .....</b>	<b>21</b>
2.1 Introduzione.....	21
2.2 Prima parte – Pazienti in età pediatrica .....	23
2.2.1 Qualità di vita .....	23
2.2.2 Ansia legata alla malattia .....	27
2.2.3 Intolleranza all'incertezza.....	30
2.3 Seconda parte – Padri .....	31
2.3.1 Il ruolo del padre nelle malattie croniche .....	31
2.3.2 Il ruolo del padre nella PKU .....	33
<b>CAPITOLO 3 – LO STUDIO: La PKU in età pediatrica: impatto della malattia nella vita quotidiana dei bambini e dei loro padri .....</b>	<b>44</b>
3.1 Obiettivi e Ipotesi.....	44
3.2 Metodo .....	46

3.2.1 Strumenti.....	48
3.3 Analisi statistiche .....	52
3.4 Risultati .....	54
3.4.1 Percentuali di risposte in fascia clinica o non clinica delle dimensioni psicologiche di bambini e padri. ....	54
3.4.2 Engagement paterno.....	56
3.4.3 Confronto sulle variabili psicologiche dei bambini e padri che seguono una terapia dietetica o non seguono una terapia dietetica. ....	59
3.4.4 Correlazioni.....	62
3.4.5 Regressioni .....	63
3.5 Discussione .....	64
3.5.1 Limiti e sviluppi futuri .....	71
3.6 Conclusioni .....	73
<b>Bibliografia .....</b>	<b>75</b>

## **CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE SULLA FENILCHETONURIA**

### **1.1 Definizione**

La fenilchetonuria (PKU; OMIM #261600) è una rara malattia genetica autosomica recessiva associata a una carenza dell'enzima epatico fenilalanina idrossilasi (PAH, EC 1.14.16.1), responsabile della conversione dell'aminoacido essenziale fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr). Questa conversione è normalmente resa possibile dal cofattore tetraidrobiopterina (BH4), ossigeno molecolare e ferro (Blau et al., 2010; van Wegberg et al., 2017).

Il funzionamento anomalo dell'enzima PAH porta ad un'incapacità parziale o completa di convertire la fenilalanina in tirosina, ciò comporta una maggiore presenza di corpi fenilchetonurici e un conseguente aumento della concentrazione di fenilalanina nel sangue, oltre che ad una riduzione della densità ematica di tirosina. La tirosina è un amminoacido cruciale per diverse funzioni fisiologiche, tra cui la sintesi di ormoni tiroidei che regolano il metabolismo, della melanina, il pigmento responsabile del colore della pelle, dei capelli e degli occhi e di neurotrasmettitori. I neurotrasmettitori coinvolti sono la dopamina, implicata nella regolazione dell'umore, del piacere e della motivazione, la noradrenalina e adrenalina, entrambe importanti per la risposta "lotta o fuga" (Scriver et al., 2001).

L'incremento eccessivo della concentrazione di fenilalanina nel sangue, può implicare un accumulo tossico nel cervello, poiché la fenilalanina passa la barriera ematoencefalica causando potenzialmente un deficit cognitivo importante (van Wegberg et al., 2017). La barriera ematoencefalica è una barriera semipermeabile che protegge il cervello dalle sostanze potenzialmente dannose presenti nel sangue. Tuttavia, permette il passaggio di alcune molecole essenziali, inclusi gli amminoacidi necessari per le funzioni cerebrali come la fenilalanina e la tirosina. Quando però la concentrazione di fenilalanina aumenta, può competere con gli altri amminoacidi essenziali per il trasporto nel cervello, portando alla loro carenza nel cervello. Livelli elevati di fenilalanina nel cervello possono avere effetti tossici diretti sulle cellule nervose, interferendo con la funzione neuronale e causando danni cerebrali (van Spronsen et al., 2021).

I pazienti fenilchetonurici non trattati possono sviluppare una disabilità intellettiva irreversibile, microcefalia, deficit motori, eruzioni cutanee, autismo, convulsioni e epilessia, problemi di sviluppo, problemi comportamentali e sintomi psichiatrici. (Regnault et al., 2015; van Wegberg et al., 2017).

Essendo un aminoacido essenziale, la fenilalanina è presente, in misura variabile, in tutti gli alimenti che si assumono quotidianamente (pasta, carne, latticini, legumi), attraverso la digestione delle proteine (Scriver et al., 2001).

Il trattamento preferenziale per questa malattia è la dieta a basso contenuto proteico per evitare una densità elevata di fenilalanina nel cervello, oltre che l'assunzione di integratori per fornire una fonte controllata degli altri aminoacidi essenziali e nutrienti che sono limitati a causa della dieta.

Esistono forme diverse di fenilchetonuria, a cui sono associati diversi livelli di gravità e, di conseguenza, diversi approcci terapeutici; Può essere suddivisa in: iperfenilalaninemia lieve, fenilchetonuria moderata e fenilchetonuria classica (Lindner, 2006).

## **1.2 Storia della malattia**

La fenilchetonuria fu scoperta nel 1934 da Asbjørn Følling mentre conduceva alcuni approfondimenti relativi alla causa della disabilità intellettiva in due fratelli norvegesi. Analizzando le loro urine, identificò il cromogeno acido fenilpiruvico, fino a quel momento sconosciuto, ipotizzando fosse dovuto all'accumulo della concentrazione dell'aminoacido fenilalanina nel sangue (Christ, 2003). Følling chiamò questa condizione "oligofrenia fenilpiruvica" poiché la fenilalanina è un aminoacido derivante dalle proteine di tipo animale (Centerwall & Centerwall, 2000; Christ, 2003).

A seguito di questa scoperta, molti altri studiosi iniziarono ad interessarsene, in particolare Jervis negli Stati Uniti e Penrose in Gran Bretagna, che denominarono tale patologia "fenilchetonuria". Fu quest'ultimo a identificare la patologia come genetica e la sua natura autosomica recessiva. Propose anche l'idea secondo la quale il ritardo mentale fosse la conseguenza del difetto di un singolo gene, responsabile anche degli elevati livelli di fenilalanina nel sangue. Gli studiosi

Woolf e Bickel, non concordando con questa tesi, proposero invece un'altra spiegazione: il ritardo mentale era la causa dell'intossicazione del cervello per iperfenilalaninemia o per l'accumulo dei suoi metaboliti; questa tesi venne poi confermata da altri studi. (Bickel et al., 1953; Christ, 2003).

La conseguenza più grande derivata da questa scoperta fu la sperimentazione di una dieta che permise di diminuire la quantità di fenilalanina nell'organismo, ovvero una dietoterapia a basso apporto proteico e con l'aggiunta di integratori di aminoacidi specifici. Il primo paziente a essere trattato con questa malattia, nel 1952, mostrò subito dei miglioramenti significativi sia nella sfera comportamentale sia cognitiva. (Bickel et al., 1953). L'efficacia del trattamento dietetico è così elevata da essere ancora oggi utilizzata nei pazienti PKU di tutto il mondo.

Il problema più ampio rimaneva il fatto che questa terapia veniva somministrata ai bambini quando avevano già un ritardo mentale più o meno grave, poiché il test veniva fatto analizzando un campione di urine. Woolf e i suoi colleghi provarono allora ad analizzare le urine di una bambina neonata, il cui fratello era già in cura per la PKU; una volta risultata positiva, iniziarono subito con la stessa dieta: i risultati furono eccellenti, la bambina ebbe uno sviluppo sano, privo della disabilità intellettiva riscontrata nel fratello (Woolf & Adams, 2020). Fu evidente quindi che la disabilità intellettiva, una volta conclamata, era solo parzialmente migliorabile dalla dieta, mentre se la terapia veniva iniziata preventivamente, essa dava risultati nettamente superiori.

Questo suggerì che i neonati dovessero essere sottoposti a un test per l'identificazione della PKU nei primi giorni di vita, con la conseguente necessità, dunque, che tale esame fosse il più possibile economico e affidabile, così da poter essere utilizzato per tutti i bambini. Dal test sulle urine si passò all'utilizzo di un esame basato sull'analisi di una macchia di sangue su carta assorbente; esso fu denominato test di Guthrie, dall'autore stesso di questo screening (Guthrie & Susi, 1963).

La semplicità di questo test permise ai dipartimenti di sanità pubblica di effettuarlo in modo sempre più allargato nella popolazione. In Italia il primo programma di

screening neonatale venne proposto nel 1972, a cui aderirono alcune regioni, tra cui Liguria, Lombardia e Marche, seguiti poi da Lazio, Emilia-Romagna e Veneto. Nel 1992 entrò in vigore una legge nazionale che rese obbligatorio lo screening neonatale per la fenilchetonuria in tutta Italia (Ministero della salute, Legge n.167/2016, 2024).

### **1.3 Epidemiologia**

La fenilchetonuria è la più comune malattia del metabolismo degli aminoacidi (van Wegberg et al., 2017). La stima totale è di circa 450 mila persone affette dalla malattia in tutto il mondo, con una prevalenza globale di circa 1: 23.930 nati vivi (Orphanet, 2012); esistono però marcate differenze geografiche: in Europa si stima una prevalenza di circa 1: 10.000 nati vivi, in linea con gli Stati Uniti (1:15.000 nati vivi) (Orphanet, 2012), malattia che è molto più rara, invece, nella popolazione finlandese, africana e giapponese (circa 1:100.000 nati vivi) (Hillert et al. 2020). L'Irlanda e l'Italia risultano avere un tasso più alto rispetto alla media europea (1/4.000 nati vivi circa) (Loeber, 2007). Per quanto riguarda la distribuzione globale dei fenotipi della PKU vediamo che la forma più grave, cioè la PKU classica, è anche la più diffusa (62%), seguita da quella moderata/lieve (22%) e dalla iperfenilalaninemia (16%) (Hillert et al., 2020).

### **1.4 Genetica e classificazione della PKU**

La fenilchetonuria è causata dalla mutazione degli alleli del gene che codificano per l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), ed essendo una patologia ereditaria autosomica recessiva, per manifestarsi è necessario che entrambi gli alleli siano mutati. Infatti, gli individui che presentano una sola mutazione dell'enzima PAH vengono chiamati portatori sani e non mostrano nessuna caratteristica clinica associata alla fenilchetonuria (Scriver, 2007; Blau et al., 2010), mentre gli individui malati hanno ricevuto, dai propri genitori portatori sani, entrambi gli alleli mutati, e per questo sviluppano la malattia. Il gene PAH è lungo 90 kb (171 kb se si includono le regioni fiancheggianti) ed è costituito da 13 esoni e 12 introni; le variazioni più comuni si verificano negli esoni 3,6,7 e 11 (Scriver, 2007; Blau et al., 2011).

Analizzando individui provenienti da tutto il mondo affetti da PKU, si è arrivati a catalogare più di 1000 varianti di mutazioni del gene PAH (Hillert et al., 2020), inoltre, è emerso come la maggior parte dei soggetti con la PKU presentino una mutazione in eterozigosi, cioè, composta da due varianti genetiche diverse (Scriver 2007; Hillert et al., 2020; van Spronsen et al., 2021). Le relazioni genotipo-fenotipo nella PKU spesso non mostrano una correlazione robusta, poiché il genotipo non sempre è predittore del fenotipo; altri eventi e modificatori genetici possono infatti andare ad influire sul risultato fenotipico: questo determina un'alta eterogeneità della patologia, rendendo inoltre più difficile la previsione di efficacia della terapia che dipende in larga parte proprio dalle singole mutazioni genetiche: per alcuni pazienti è possibile utilizzare una terapia farmacologica e liberalizzare la dieta, mentre altri, a causa delle loro mutazioni, non risultano responsivi a tali farmaci (van Spronsen et al., 2021).

La posizione e la tipologia di mutazioni sugli alleli vanno a determinare la forma e la gravità della malattia di cui il soggetto sarà affetto. Secondo la classificazione di Mitchell e colleghi (2021), la forma più grave della PKU è quella definita "classica", i soggetti che ne soffrono hanno specifiche mutazioni per cui l'enzima PAH ha un funzionamento assente o molto basso e questo comporta un accumulo nel sangue di fenilalanina molto alta. Viene diagnosticata infatti, in quei bambini che, in assenza di terapia, hanno valori di fenilalanina che superano i 1200  $\mu\text{mol/l}$  (Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021); i pazienti affetti da questa forma di malattia sono trattati utilizzando principalmente la dietoterapia a ridotto contenuto di proteine, integrata con miscele di aminoacidi prive di fenilalanina e arricchite di vitamine, oligoelementi e acidi grassi essenziali. La forma moderata ha valori di fenilalanina solitamente compresi tra 600 e 1200  $\mu\text{mol/l}$  (in assenza di trattamento); come dice il nome stesso, è una forma meno severa rispetto a quella classica e anche la terapia dietetica, può essere solitamente meno rigida. I soggetti con iperfenilalaninemia (HPA) hanno, invece, valori di fenilalanina compresi tra 360 e 600  $\mu\text{mol/l}$ ; spesso non necessitano di una terapia dietetica ma sono comunque sottoposti a un monitoraggio medico dei valori di Phe nel sangue (Regier & Greene, 2017; van Spronsen et al., 2021).

Esistono delle forme di iperfenilalaninemia che non sono riconducibili alla fenilchetonuria ma derivano da un deficit del cofattore BH4, che porta anch'esso a livelli alti di fenilalanina nel sangue: si stima che il 2% dei casi di iperfenilalaninemie riscontrate alla nascita facciano parte di questo gruppo, che risulta essere clinicamente più grave rispetto alla forma fenilchetonurica (Thöny & Blau, 2006).

Nelle forme moderate rientrano anche quei soggetti che, dall'indagine genetica, risultano avere una mutazione BH4 responsiva, che permette loro di utilizzare una terapia farmacologica e ridurre quella dietetica. La maggior parte degli individui con PKU moderata può risultare responsiva alla molecola sapropterina dicloridrato, mentre solo all'incirca il 10% degli individui con PKU classica può mostrare una risposta, questo perché la responsività alla terapia con BH4 è strettamente legata al livello di compromissione dell'enzima PAH (Blau & Erlandsen, 2004).

Queste scoperte denotano l'importanza che una diagnosi precoce, e un'indagine genetica del paziente, per valutare il tipo di mutazioni, possano avere sull'utilizzo di una terapia il più possibile compatibile per il benessere del paziente e di tutta la famiglia, con l'obiettivo di mantenere il più possibile una buona qualità della vita.

### **1.5 Sintomi correlati alla PKU**

La fenilchetonuria è una malattia che non presenta una chiara sintomatologia acuta, bensì i sintomi ad essa collegata emergono solo nel lungo termine; per tale motivo i neonati con PKU non manifestano subito i sintomi, che però si sviluppano gradualmente nel corso del tempo, man mano che la fenilalanina si accumula nel sangue. I bambini con la PKU spesso hanno un colore più chiaro della pelle, degli occhi e dei capelli, rispetto ai familiari, a causa del deficit di tirosina. Inoltre, se non trattati, sviluppano progressivamente deficit intellettivo nei primi anni di vita; altri sintomi includono crisi convulsive, nausea e vomito, eczema, comportamento aggressivo, iperattività e talvolta sintomi psichiatrici (van Spronsen et al., 2021). Quando questa patologia non è trattata, nei bambini affetti da PKU, spesso la pelle e le urine hanno un odore di muffa a causa

dell'accumulo di acido fenilacetico, un derivato della fenilalanina. Grazie alla diagnosi precoce offerta dallo screening neonatale, lo sviluppo neuropsicologico dei bambini affetti da questa malattia risulta essere adeguato e oggi, la prognosi dei pazienti con PKU è, in quasi tutti i casi, molto buona. I bambini diagnosticati alla nascita e trattati preventivamente, sviluppano abilità cognitive nella norma e il rischio di disturbi comportamentali diminuisce drasticamente (Blau et al., 2010). Tuttavia, dati recenti suggeriscono che l'omeostasi non viene completamente ripristinata nonostante la terapia: i soggetti trattati hanno una maggiore incidenza di problemi neuropsicologici (Mitchell et al., 2011); possono sviluppare deficit nelle funzioni esecutive come difficoltà nella pianificazione, organizzazione, memoria di lavoro e controllo inibitorio (Enns et al., 2010; Christ et al., 2010; Mitchell et al., 2011).

Nei pazienti con PKU sono state osservate anomalie nella sostanza bianca del cervello con interruzioni nelle interconnettività sinaptiche tra regioni cerebrali (Hawks et al., 2019). Questa atipicità potrebbe essere spiegata alla luce delle scoperte fatte da Waisbren e colleghi, che hanno trovato una correlazione tra alti livelli di Phe e una riduzione di QI nei pazienti con PKU; nei soggetti con un QI normale, inoltre, si è riscontrata una frequenza maggiore di disturbi dell'attenzione, una ridotta autonomia e problemi scolastici rispetto ai coetanei sani o con altre malattie croniche (Waisbren et al., 2007).

Un altro carico importante per i pazienti e le famiglie è l'aderenza terapeutica, in quanto la PKU è una malattia che comporta una terapia dietetica cronica, che diventa difficile da sostenere durante tutto il corso della vita, in particolare in adolescenza. Walter e colleghi (2002) hanno riportato che fino al 28% dei bambini di età inferiore ai 10 anni e il 79% degli adolescenti non riescono a seguire la dieta in modo adeguato e, di conseguenza, il livello di fenilalanina nel sangue non risulta all'interno dei target per età. Gli effetti della mancata aderenza alle terapie sono principalmente di carattere neuropsicologico e organico, come ad esempio diminuzione delle funzioni cognitive e cambiamenti strutturali visibili alla risonanza magnetica, oltre che, in alcuni casi, patologie ossee.

Questi cambiamenti sono in parte reversibili, ma alcuni studi rivelano la necessità di mantenere una terapia stabile nel tempo per il benessere neurofisiologico del paziente (Moyle et al., 2007). Uno studio del 2022 ha rivelato una forte correlazione tra alti livelli di Phe nel sangue e l'aumento della densità minerale ossea, oltre che a un deterioramento della microarchitettura trabecolare; ciò sottolinea l'importanza di mantenere bassi livelli di fenilalanina nel sangue per evitare l'insorgenza dell'osteoporosi (Bu et al., 2022).

## **1.6 Screening neonatale e diagnosi**

Lo screening neonatale è un programma sanitario preventivo che mira a identificare precocemente alcune malattie congenite nei neonati. Viene effettuato attraverso dei test eseguiti poco dopo la nascita, solitamente entro le prime 48-72 ore di vita. I test vengono effettuati prelevando un campione di sangue dal tallone del neonato utilizzando una piccola lancetta, il sangue viene quindi raccolto su un filtro di carta assorbente che viene successivamente analizzato in laboratorio per rilevare la presenza di determinati marcatori per condizioni mediche congenite. L'obiettivo principale dello screening neonatale è la diagnosi precoce di condizioni che possono non essere evidenti alla nascita ma che, se non trattate prontamente, possono portare a gravi conseguenze come disabilità fisiche e cognitive, malattie croniche o morte.

Le malattie indagate nello screening neonatale possono variare a seconda del Paese e delle linee guida locali; in Italia questo test è gratuito e obbligatorio dal 1992 e viene oggi chiamato "Screening Neonatale Esteso" (SNE). La Legge di bilancio del 2019 ha esteso lo SNE fino a comprendere oltre 40 malattie metaboliche ereditarie, malattie neuromuscolari genetiche, immunodeficienze congenite severe e malattie da accumulo lisosomiali, stabilendo un aggiornamento periodico dell'elenco delle malattie da sottoporre a screening (Ministero della salute, Legge n.167/2016, 2024). Le principali malattie screenate nella maggior parte dei paesi sono:

- Fenilchetonuria (PKU)
- Ipotiroidismo Congenito

- Fibrosi Cistica
- Anemia Falciforme
- Disturbi del Metabolismo degli Acidi Grassi e degli Acidi Organici
- altre malattie genetiche

Per quanto riguarda la fenilchetonuria, il primo a proporre la diagnosi tramite screening fu Robert Guthrie, un microbiologo americano che, come abbiamo visto, sviluppò il primo test di screening per la PKU intorno agli anni '60 utilizzando una semplice procedura di prelievo di una goccia di sangue dal tallone del neonato su carta filtro ("carta Guthrie"), per poi essere analizzata in laboratorio (Guthrie & Susi, 1963). Negli anni successivi, la tecnologia dello screening neonatale è migliorata notevolmente: la spettrometria di massa tandem (MS/MS) è diventata una tecnica standard per lo screening di molteplici malattie metaboliche, inclusa la PKU. La MS/MS permette infatti di rilevare e quantificare simultaneamente diversi metaboliti nel sangue oltre che identificare specifici amminoacidi e altri composti correlati a varie malattie metaboliche (Adhikari et al., 2020; Gelb et al., 2022).

I livelli dei metaboliti vengono confrontati con i valori di riferimento dei neonati sani: anomalie nei livelli di questi metaboliti possono indicare la presenza di una specifica malattia congenita. I neonati diagnosticati PKU hanno un valore di Phe nel sangue più alto della norma ( $>120 \mu\text{mol/L}$ ), un livello normale o più basso di tirosina e un livello normale degli altri aminoacidi valutati nel test (Blau et al., 2010; Regier & Greene, 2017). Dal momento che non tutte le forme di iperfenilalaninemia sono diagnosticabili come fenilchetonuria, in alcuni casi sono necessarie ulteriori indagini per una diagnosi differenziale di disturbi del metabolismo di BH4. Per identificare un difetto genetico nel funzionamento di BH4 si svolge sui neonati HPA l'analisi delle pterine e la misurazione dell'attività della diidropteridina reduttasi (DHPR) (van Spronsen et al., 2021).

Normalmente, dopo altre analisi del plasma per confermare i sospetti di malattia, viene effettuato anche un test genetico per determinare il genotipo della malattia. Attraverso l'identificazione del genotipo e i valori risultanti dalle analisi, si può avere una visione d'insieme sul fenotipo del paziente PKU, così da poter decidere

il miglior trattamento, da iniziare il più precocemente possibile (Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021).

Alcuni pazienti, dall'analisi genetica, risultano avere mutazioni compatibili con forme di PKU dette BH4 responsive, ovvero, come abbiamo visto in precedenza, varianti della fenilchetonuria che rispondono positivamente al trattamento con tetraidrobiopterina (BH4), un cofattore essenziale per l'attività dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH). In questi casi, l'integrazione di BH4 può migliorare l'attività della fenilalanina idrossilasi mutata aiutando a ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue e aumentare la tolleranza alla fenilalanina nella dieta.

Lo screening neonatale è uno strumento fondamentale per la prevenzione di sintomi gravi e permanenti legati a patologie croniche ereditarie. La diagnosi di PKU, grazie alla diffusione dello screening neonatale nella maggior parte dei Paesi sviluppati ha permesso di gestire la malattia precocemente e diminuire al minimo i rischi. La prevenzione delle malattie, inoltre, riduce i costi associati al trattamento delle complicazioni a lungo termine, comportando un risparmio significativo per i sistemi sanitari e per le famiglie. Il supporto alle famiglie è un altro punto fondamentale: la comunicazione della diagnosi ai genitori è il primo passo per mantenere una qualità di vita adeguata. Lo screening fornisce alle famiglie informazioni cruciali sulla salute dei loro bambini, e permette ai genitori di prendere decisioni informate per accedere tempestivamente alle risorse e ai supporti necessari per iniziare la terapia.

## **1.7 Trattamento**

La PKU, essendo una malattia metabolica ereditaria a insorgenza rara, come tale, rende maggiormente complicata l'individuazione e la gestione di una terapia specifica. Tale difficoltà diventa ancora maggiore considerando la grande variabilità di mutazioni genetiche e forme fenotipiche che compongono la malattia.

Il termine "trattamento" solitamente in medicina assume una connotazione di "cura": quando una persona si ammala, il trattamento porta il paziente alla guarigione; nell'ambito delle malattie metaboliche ereditarie questo non avviene

(Cazzorla et al., 2019). Il trattamento per la PKU è infatti preventivo, il paziente non viene propriamente “curato” dai sintomi legati alla PKU ma la terapia viene fatta al fine di evitare l’insorgere di sintomi gravi e permanenti, e quindi mantenere la propria condizione di salute (Burgard, 2017).

Dal momento che la PKU è determinata da una mutazione genetica, ad oggi, non sono ancora presenti trattamenti che sistemino tale mutazione determinando una guarigione definitiva del paziente. I trattamenti attualmente disponibili mirano, invece, a mantenere i valori di fenilalanina entro i limiti stabiliti dalle linee guida europee (van Wegberg et al., 2017), così da evitare le gravi complicazioni precedentemente descritte.

Questa differente visione di terapia, non come cura definitiva ma piuttosto come controllo cronico, non è sempre facile da comprendere per i neogenitori, che si ritrovano da un giorno all’altro a dover affrontare un percorso di cura per i loro figli che durerà per tutta la vita. Le linee guida europee sottolineano l’importanza per le famiglie di essere seguite da una equipe clinica multidisciplinare (van Wegberg et al., 2017; Gomes et al., 2023): figure professionali come i dietisti regolano la dieta e l’integrazione di aminoacidi, insegnando ai genitori come organizzare la terapia nel modo più efficace possibile per mantenere stabile la salute del proprio figlio; medici specialisti valutano periodicamente il benessere complessivo e il livello di sviluppo del paziente; mentre il ruolo dello psicologo si colloca in questo contesto come collante tra i membri d’equipe, tra l’equipe e la famiglia e anche tra i membri stessi della famiglia, che spesso necessitano anche di un supporto psicologico per elaborare le sfide che una diagnosi di PKU comporta (Burlina et al., 2021).

Ogni trattamento deve essere personalizzato in base alle necessità individuali del paziente, e il monitoraggio regolare dei livelli di Phe è cruciale per prevenire complicazioni neurocognitive e comportamentali a lungo termine. Il trattamento elettivo per la PKU è la terapia dietetica controllata; oggi però, grazie alla continua evoluzione scientifica in ambito medico, la ricerca prospetta delle terapie innovative su base genica che mirano a correggere il difetto genetico alla base della PKU, potenzialmente fornendo una cura permanente.

### 1.7.1 La dietoterapia

La dietoterapia, terapia d'elezione per molti anni per la PKU, è un approccio che mira a limitare l'assunzione di proteine attraverso una dieta molto restrittiva, al fine di mantenere i livelli ematici entro un range di sicurezza. Tale range di valori è stato identificato come livelli di fenilalanina inferiori a 360  $\mu\text{mol/l}$  per i bambini mentre in adolescenza (a partire dai 12 anni) e età adulta, la tolleranza aumenta e il limite sotto il quale i valori devono stare è 600  $\mu\text{mol/l}$  (Gomes et al., 2023).

La scoperta di questo tipo di approccio terapeutico è stata pionieristica non solo per il trattamento della PKU, ma in generale per tante altre malattie metaboliche (van Spronsen et al., 2021). Risulta essere ancora oggi uno dei trattamenti più efficaci e utilizzati.

La terapia dietetica si compone di tre punti fondamentali per l'efficacia del trattamento (van Wegberg et al., 2017; van Spronsen et al., 2021):

1. Alimentazione a basso contenuto di proteine contenenti fenilalanina, in cui vi è un'esclusione di carne, latticini e uova, mentre sono incluse frutta, verdura, cereali a basso contenuto proteico, e prodotti speciali aproteici.
2. Assunzione di integratori di aminoacidi senza fenilalanina, per includere quelle sostanze che a causa della dieta non vengono assimilate normalmente.
3. Monitoraggio regolare, a cui i pazienti devono sottoporsi per monitorare i livelli di Phe e adattare la dieta di conseguenza.

Questa dieta, quindi, prevede una sostituzione degli alimenti "normali" (ad alto contenuto proteico, che comportano maggiori livelli di fenilalanina nell'organismo) con alimenti aproteici, creati appositamente con bassi livelli di proteine, e l'utilizzo di integratori sostitutivi di aminoacidi. Le linee guida, inoltre, suggeriscono di evitare l'assunzione di aspartame, un dolcificante molto forte che è derivato da un dipeptide formato da fenilalanina, acido aspartico ed etanolo, che può dunque portare ad un innalzamento dei livelli di fenilalanina. È dunque importante prestare attenzione all'assunzione di bibite senza zucchero, caramelle e altre

sostanze che possono contenere questo dolcificante, in quanto può essere fonte aggiuntiva importante di fenilalanina (van Wegberg et al., 2017).

Gli obiettivi della terapia dietetica riguardano il mantenimento del livello di fenilalanina nel sangue all'interno dei range di sicurezza individuati, che, se troppo alto, può avere effetti neurotossici sul paziente, e aumentare i livelli di tirosina, che altrimenti è solitamente molto bassa. L'assenza di proteine in questa dieta impedisce infatti alla fenilalanina di accumularsi, ma, allo stesso tempo, ostacola l'apporto tramite il cibo, anche di altri amminoacidi essenziali come la tirosina, importanti per il funzionamento cognitivo: per i pazienti con PKU l'assunzione degli integratori ha un'importanza cruciale per andare a compensare questa mancanza ed evitare l'insorgenza di altri possibili sintomi associati (Lichter-Konecki & Vockley, 2019; Bu et al., 2022).

Il controllo dietetico deve essere personalizzato per ogni paziente, data la grande variabilità nella manifestazione fenotipica della malattia. Inoltre, sono necessarie visite frequenti, soprattutto durante l'infanzia, per monitorare l'andamento dei valori e in questo modo adattare la dieta nel miglior modo possibile. La variabilità fenotipica, come abbiamo visto, permette di identificare pazienti con una maggiore tolleranza alle proteine, i quali possono quindi seguire regimi terapeutici meno restrittivi, approcciarsi a un trattamento farmacologico o, nelle forme più lievi, limitarsi solamente al monitoraggio regolare dei valori (MacDonald et al., 2020).

Il monitoraggio dei valori di fenilalanina è un aspetto fondamentale del trattamento, per questo motivo non viene effettuato solo in occasione delle visite ospedaliere, ma anche a casa, dai singoli pazienti, tramite l'invio di campioni di sangue capillare su carta da filtro (detti "blood dried spot"). Tale spot viene effettuato tramite una puntura su un dito per raccogliere una goccia di sangue, assicurandosi che penetri e saturi completamente il cerchio indicato sulla carta. Una volta essiccato, il campione può essere spedito al laboratorio di riferimento per essere analizzato (Burgard et al., 2012). La frequenza del monitoraggio dei valori di fenilalanina varia in base all'età del paziente e alla forma di PKU, indicativamente per i bambini e neonati si richiede

un monitoraggio tramite l'invio di spot da casa molto frequente, spesso settimanale o bisettimanale, per stabilire e controllare i livelli di fenilalanina entro i limiti desiderati. Negli adolescenti (dai 12 anni) e adulti, invece, la frequenza dei controlli può essere ridotta a una volta al mese o ogni due mesi, a seconda della stabilità dei livelli di fenilalanina e dell'aderenza alla dieta. Il monitoraggio con gli spot è una componente essenziale della gestione della PKU, aiutando a mantenere i livelli di fenilalanina entro limiti sicuri, prevenendo effetti negativi sulla salute del paziente e permettendo di fare adattamenti tempestivi alla dieta e ai trattamenti in risposta ai cambiamenti nei livelli di Phe (van Spronsen et al., 2017).

Fa parte dell'adeguata cura della malattia anche la presa in carico multidisciplinare da parte del centro ospedaliero specializzato: il paziente con la PKU viene seguito da un team di specialisti per tutto l'arco della vita. La frequenza delle visite dipende dall'età e dalla forma di PKU diagnosticata alla nascita. Durante i primi mesi di vita possono essere molto frequenti (settimanalmente o mensilmente), per poter tenere sotto controllo i valori di fenilalanina nel sangue, così che il dietista specializzato possa regolare la dieta. Man mano che il bambino cresce le visite possono ridursi a un incontro ogni 3-6 mesi, anche se come abbiamo visto, ogni caso è specifico: alcune forme della malattia richiedono controlli più frequenti, una dieta frequentemente aggiornata o nuovi trattamenti da testare. In occasione della visita il bambino viene sottoposto a controlli di follow up da parte del pediatra, che valuta la crescita fisica e lo sviluppo neurologico del bambino, oltre che dallo psicologo che esegue approfondimenti sul piano dello sviluppo cognitivo e psicologico del paziente, con lo scopo di mantenere una qualità della vita adeguata e un sostegno psicologico attivo (van Wegberg et al., 2017).

Secondo le linee guida generali (van Spronsen et al., 2021), un'attenzione particolare è richiesta alle donne PKU in età fertile e che desiderino avere una gravidanza; questo gruppo di pazienti necessitano di mantenere i livelli di fenilalanina all'interno un range di valori maggiormente ristretto (<360  $\mu\text{mol/l}$ ), che richiede un controllo più rigoroso e frequente della dieta e dei valori di fenilalanina tramite spot. Questo tipo di trattamento è necessario perché, come

evidenziato da alcuni studi (Maillot et al., 2007; Caletti et al., 2020), alti livelli di fenilalanina materni in gravidanza possono determinare una condizione definita “PKU materna”, che possono essere correlati a possibili esiti negativi sul feto, come ad esempio dismorfismo facciale, microcefalia, ritardo della crescita, ritardo dello sviluppo e cardiopatia congenita (Maillot et al., 2008). Tale controllo attento dei valori della fenilalanina nelle donne in gravidanza, mira ad evitare che la fenilalanina passi attraverso la placenta e arrivi al feto, con effetti neurotossici sullo sviluppo (van Spronsen et al., 2017). Il percorso che deve intraprendere una donna con PKU durante la gravidanza, o che desidera avere una gravidanza, è essenziale per prevenire possibili problematiche nel nascituro, poiché si può avere una gravidanza con un alto rischio di anomalie congenite e ritardo mentale del neonato (Maillot et al., 2007; Caletti et al., 2020).

La terapia dietetica per la PKU è un tipo di trattamento cronico che spesso rende, difficile conciliare tale u dieta con la normale vita quotidiana dei pazienti affetti da PKU; per tale motivo non sorprende il fatto che la maggior parte dei pazienti riporta molte difficoltà nell’aderire alla dieta a lungo termine (Walter et al., 2002). I genitori di neonati PKU vengono educati a un nuovo regime alimentare per i loro figli, molto diverso dalla normale dieta alimentare. Spesso i pazienti riportano disagio elevato nel mangiare cibi medicali speciali a basso contenuto proteico o nell’ assumere gli integratori necessari a causa del loro sapore (Rovelli et al., 2024). Quando il bambino cresce inizia a desiderare più indipendenza e a voler fare esperienze con gli amici, lontano da casa, la dieta inizia a diventare un peso non indifferente. Il carico psicosociale della PKU può essere gravoso: i pazienti manifestano problemi emotivi, bassa autostima, scarsa motivazione al raggiungimento degli obiettivi, diminuita autonomia e ridotta competenza sociale (Rovelli et al., 2021). Gli adolescenti con PKU e i pazienti adulti tendono ad evitare situazioni sociali e la gestione della loro vita quotidiana è fortemente influenzata dalla presenza della malattia e dal trattamento dietetico (Teruya et al., 2021; Rovelli et al., 2024). Un modo per facilitare la gestione del trattamento negli adolescenti e giovani adulti è concordare una linea comune di monitoraggio e trattamento tra pazienti e team medico, in modo da responsabilizzare

l'adolescente e, allo stesso tempo, creare una buona alleanza terapeutica che permetta un sostegno sia psicologico che pratico (Fouque et al., 2016).

Grazie a nuove scoperte scientifiche, oggi i pazienti PKU possono provare a sperimentare altre tipologie di trattamenti farmacologici che permettono una maggior tolleranza alle proteine e, conseguentemente, una migliore qualità di vita; tuttavia, queste terapie sono attualmente limitate a specifiche categorie di pazienti e non tutti possono effettivamente raggiungere una completa libertà dietetica.

### **1.7.2 La terapia farmacologica**

La terapia farmacologica nasce come un'alternativa alla terapia dietetica restrittiva, pur con l'obiettivo di mantenere un controllo metabolico adeguato. Ad oggi sono principalmente due le alternative farmacologiche utilizzate: la sapropterina dicloridrato (BH4) e il pegvaliase. Entrambi questi farmaci sono utilizzati da alcuni pazienti per controllare i livelli di Phe, permettendo al tempo stesso di aumentarne la tolleranza e, in alcuni casi, liberalizzare la dieta fino a quel momento imposta, determinando un significativo miglioramento nella gestione della malattia e nella qualità di vita del paziente (Lichter-Konecki & Vockley, 2019).

#### *Sapropterina dicloridrato (BH4)*

La sapropterina diidrocloreuro è una forma sintetica di tetraidrobiopterina (BH4), il cofattore naturale dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina è stata sviluppata come una forma stabile e utilizzabile di BH4 per trattare pazienti con deficit di BH4 e, successivamente, di pazienti affetti da PKU con una forma che potevano rispondere a questa molecola. Questo farmaco è stato approvato per la prima volta negli Stati Uniti nel 2007 e, successivamente, anche in Europa nel 2008, dopo vari trial clinici che ne hanno confermato l'efficacia e la sicurezza nel suo utilizzo. Il limite maggiore di questa terapia è il fatto che non tutti i pazienti risultino responsivi a questo farmaco, ma solo coloro che mantengono una certa attività enzimatica (Burlina et al., 2021).

Circa il 25%-50% dei pazienti risponde al trattamento con questo farmaco; le forme più responsive sono la PKU moderata e la iperfenilalaninemia lieve, mentre nella PKU classica solo coloro che posseggono determinate mutazioni genetiche, definite per l'appunto "BH4 responsive", possono beneficiare dell'azione della molecola sapropterina dicloridrato. Anche nei pazienti che rispondono alla sapropterina con una diminuzione del livello di Phe, una dieta a basso contenuto di Phe è generalmente ancora necessaria, ma la loro tolleranza alla fenilalanina è maggiore, tale da permettere loro di consumare più alimenti contenenti proteine naturali (Lichter-Konecki & Vockley 2019).

Per confermare la responsività è necessario eseguire un test di carico di BH4. Per lo svolgimento di tale test viene innanzitutto prelevato un campione di sangue, per determinare il livello basale di fenilalanina nel sangue del paziente. Successivamente viene somministrato per via orale al bambino un carico di BH4 di 20 mg/kg di peso corporeo, dopodiché vengono effettuati dei prelievi a distanze di ore regolari, solitamente 8, 16, 24 ore dopo la somministrazione del carico di BH4. L'obiettivo è monitorare i livelli di fenilalanina nel sangue per vedere se si è verificato un cambiamento. La riduzione dei livelli di fenilalanina rispetto ai livelli basali di almeno il 30% indica una risposta positiva al BH4; contrariamente, una riduzione minima o nulla della concentrazione di fenilalanina indica una forma di PKU non responsiva a BH4 (Blau et al. 2010).

Poiché non esiste una norma comune adatta per tutti i pazienti, è possibile fissare obiettivi diversi in base alle esigenze terapeutiche dell'individuo. Alcuni pazienti, inoltre, potrebbero richiedere protocolli di test più prolungati per rilevare una risposta positiva, ma anche questo risultato non è predittivo dell'efficacia del BH4 a lungo termine (Cunningham et al., 2012).

### *Pegvaliase*

Un altro trattamento farmacologico da poco approvato in Europa è il polietilenglicole (PEG) fenilalanina-ammononiaca liasi (PAL), noto commercialmente come Pegvaliase (Palynziq®).

Il Palynziq® è un enzima ricombinante di fenilalanina ammoniacalasi (PAL), che catalizza la conversione della fenilalanina in acido trans-cinnamico e ammoniaca attraverso un percorso enzimatico diverso da quello che vede normalmente coinvolto l'enzima PAH. È la prima terapia enzimatica sostitutiva proposta per ridurre le concentrazioni di Phe nel sangue nei pazienti adulti che presentano livelli di Phe superiori a 600 µmol/L e non riescono a mantenere questi livelli sotto il range consigliato con il solo trattamento dietetico. L'assunzione di Pegvaliase avviene attraverso un programma di somministrazione graduale, prescrizione e mantenimento del dosaggio, sotto la supervisione continua di un operatore sanitario per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Il dosaggio viene aumentato gradualmente per minimizzare gli effetti collaterali e permettere al paziente di adattarsi alla terapia. La terapia deve essere adattata in base alla risposta del paziente, riducendo o prolungando la durata del programma in caso di problemi di tollerabilità, e aggiustando in base all'efficacia e alle necessità del paziente (Burlina et al., 2021).

Gli studi clinici (BioMarin, 2022) hanno dimostrato che Pegvaliase è efficace nel ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue in pazienti adulti con PKU, tuttavia, è importante notare che la risposta al trattamento può variare tra i pazienti, alcuni possono raggiungere livelli di fenilalanina ottimali con dosaggi relativamente bassi, mentre altri potrebbero necessitare di dosaggi più elevati. Uno dei primi studi dimostrano un decremento medio dei valori del 51,1% dopo un anno di trattamento con Pegvaliase, e del 68,7% dopo 24 mesi. La metà circa dei partecipanti ha raggiunto un livello di fenilalanina nel sangue sotto i 120 µmol/L, raggiungendo livelli simili a quelli della popolazione sana (Thomas et al., 2018).

Come con qualsiasi trattamento, Pegvaliase può causare effetti collaterali che includono reazioni al sito di iniezione, rash cutaneo, mal di testa, artralgia e nausea (Thomas et al., 2018) La gestione degli effetti collaterali è parte integrante del programma di trattamento e può includere la modifica del dosaggio o la somministrazione di farmaci aggiuntivi per alleviare i sintomi (Longo et al., 2022).

### 1.7.3 Nuove frontiere

La ricerca propone, come terapia alternativa alle precedenti descritte, trattamenti medici innovativi, tra cui la terapia genica sembra essere la più studiata. Questa è, infatti, un'area di ricerca emergente che mira a fornire una soluzione definitiva della malattia, andando a correggere il difetto genetico codificante per l'enzima PAH, sottostante alla PKU (van Spronsen et al., 2021). La terapia genica implica l'introduzione di una copia funzionale del gene PAH nelle cellule del paziente. Questo può essere ottenuto utilizzando vettori virali, che consegnano il gene sano alle cellule del fegato dove normalmente è attiva l'enzima PAH. Il vettore più comunemente utilizzato per la terapia è il virus adeno-associato (AAV): è considerato il più sicuro ed efficace per consegnare materiale genetico alle cellule del fegato (Richards et al., 2019). Per testare l'efficacia della terapia genica sono stati utilizzati modelli animali, in particolare i topi; questi studi hanno dimostrato che questo trattamento può ripristinare l'attività della PAH e ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue a livelli quasi normali. La sperimentazione negli esseri umani è tuttora in corso, ed è cruciale per determinare il dosaggio appropriato, la sicurezza a lungo termine e la durabilità del trattamento (Mochizuki et al., 2004; Baruteau et al., 2024).

Altri studi hanno sperimentato l'efficacia sia di vettori a DNA semplice non virali, sia dell'integrazione di mRNA nel locus PAH per correggere l'errore genetico (Perez-Garcia et al., 2022). In quest'ultimo caso si è visto che l'mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche (LNP) e iniettato sistemicamente può bersagliare efficacemente il fegato. A differenza dei vettori virali, le LNP sono meno efficienti nel consegnare il DNA ai nuclei degli epatociti, ma rispetto alla terapia genica basata sul DNA, gli mRNA non richiedono il transito al nucleo, riducendo così i rischi di genotossicità. Le LNP proteggono l'mRNA dalla degradazione mediata dalle nucleasi e lo schermano dal sistema immunitario. Tuttavia, l'mRNA fornisce un'espressione proteica transitoria, dipendente dall'emivita, e pertanto richiederebbe somministrazioni ripetute per tutta la vita (Baruteau et al., 2024).

Nonostante ad oggi questi trattamenti siano ancora in fase sperimentale, la terapia genica sta progressivamente procedendo, e sicuramente rivoluzionando

l'approccio terapeutico per le malattie metaboliche ereditarie. Per i pazienti fenilchetonurici la prospettiva di questa terapia significa una gestione della quotidianità nettamente più semplice, con una qualità della vita notevolmente superiore, permettendo loro di liberalizzare la dieta per il resto della vita.

## **CAPITOLO 2 – IMPATTO DELLA MALATTIA SUI PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA E SUI PADRI**

### **2.1 Introduzione**

La complessità nella gestione della fenilchetonuria ha un impatto sulla vita dei pazienti non trascurabile. Parallelamente alle nuove sfide che gli individui devono affrontare nelle diverse fasi di vita, la fenilchetonuria, malattia cronica non guaribile, resta un peso costante, che tende ad avere un continuo impatto psicologico intrusivo nella vita del paziente e della sua famiglia (Morawska et al., 2019).

In seguito allo screening neonatale i genitori di bambini con valori oltre il range stabilito dalle linee guida ( $>120 \mu\text{mol/L}$ ), vengono richiamati in ospedale per ulteriori accertamenti (van Spronsen et al., 2021). Da questo momento inizia la sfida più importante: la comunicazione delle diagnosi. Alcuni studi hanno riportato come per alcuni genitori il momento della diagnosi venga vissuto come un vero e proprio trauma (DeLuca et al., 2011), che sconvolge un equilibrio già precario come la gestione di un neonato nei primi giorni di vita. A ridosso di un evento così importante come la nascita, la comunicazione di una malattia cronica porta i genitori ad un iniziale incredulità e negazione (Cazzorla et al., 2019), dovuta anche dal fatto che la fenilchetonuria non comprende una sintomatologia ben visibile nei primi giorni di vita, per cui è difficile per un genitore fare spazio nella propria mente alla consapevolezza di questa malattia. La perdita dell'idealizzazione di un figlio sano, felice, oltre che di una genitorialità come esperienza gratificante, porta a generare un senso di impotenza e disperazione verso una patologia che, agli occhi dei genitori, risulta complessa e sconosciuta (DeLuca et al., 2011). La ricerca fino ad oggi suggerisce che la vita quotidiana dei pazienti pediatrici e dei loro genitori è significativamente influenzata dal notevole carico della malattia e del trattamento (Bösch et al., 2022), per questo l'importanza di una presa in carico efficace, da parte di una equipe multidisciplinare, risulta necessaria per contribuire a una sostanziale rieducazione dei genitori a quello che sarà un percorso terapeutico che durerà per tutta la vita. (Cazzorla et al., 2019).

I genitori svolgono, inoltre, un ruolo critico nell'aiutare il loro bambino ad adattarsi alla malattia cronica e sono fortemente coinvolti nella gestione del trattamento e nel monitoraggio della malattia (Morawska et al., 2019); man mano che il bambino cresce deve essere responsabilizzato a ciò che è la malattia e di conseguenza all'importanza di seguire una terapia dietetica restrittiva per non incorrere a compromissioni permanenti dal punto di vista neuro cognitivo (Thiele et al., 2020).

I bambini affetti da fenilchetonuria devono attraversare molte sfide durante l'arco della loro infanzia: visite di controllo frequenti, prelievi di sangue per monitorare i livelli di fenilalanina nel sangue, e spesso si profila la necessità di una terapia costante e molto rigida, l'impossibilità di mangiare liberamente quello che i coetanei mangiano, oltre che l'importanza di prendere regolarmente le miscele di integratori di aminoacidi, nonostante il loro sapore sgradevole. Queste sfide possono andare a minare il loro benessere psicologico, causando stress, ansia sociale, depressione e alcune volte questi aspetti possono portare a una compromissione della soddisfazione della vita (Fidika et al., 2013). Gli studi sistematici sulla salute psicologica nei pazienti con fenilchetonuria sono scarsi, ma i più recenti affermano che la maggior parte di loro, grazie a una presa in carico precoce e a una adeguata cura offerta da una rete di diversi professionisti, sviluppano delle strategie di coping ottimali con cui affrontare le sfide quotidiane e raggiungere una qualità di vita paragonabile a quella dei loro coetanei sani (Blackwell et al., 2019).

Una revisione sistematica di Borghi et al. (2019), ha rilevato, nelle ricerche sui pazienti con fenilchetonurie e le loro famiglie, un livello moderato di disagio nei genitori di questi bambini, correlato alle difficoltà riscontrate dal proprio figlio nella gestione della malattia, confermando come sia i genitori che i figli si influenzino profondamente a vicenda riguardo la percezione della malattia. Avere un bambino con una malattia cronica cambia il modo in cui la famiglia funziona e come i membri si relazionano tra loro, causando talvolta cambiamenti nei ruoli, nelle aspettative e nelle responsabilità per le attività quotidiane (Witalis et al., 2016). I cambiamenti della "normalità" nei ruoli, nella routine quotidiana, le frequenti ospedalizzazioni e la gestione della malattia influenzano l'intera famiglia

richiedendo un continuo adattamento e resilienza (Spurr et al., 2023). La maggior parte degli studi sul benessere psicologico che coinvolgono genitori di bambini con malattie croniche fanno principalmente riferimento alla figura genitoriale della madre, questo perché le madri risultano essere tradizionalmente le principali caregiver nella gestione delle malattie croniche pediatriche, con spesso conseguenti tensioni a causa del conflitto di ruolo tra assistenza al figlio e genitorialità (Seo et al., 2019). La responsabilità dell'assistenza, se è concentrata su una sola persona, può portare a un inevitabile sovraccarico del caregiver (Spurr et al., 2023).

Le poche ricerche condotte fino ad ora sull'esperienza paterna nel gestire una malattia cronica riportano che lasciare intenzionalmente o non intenzionalmente i padri fuori dall'assistenza può causare frustrazione e senso di impotenza e perciò influenzare la loro identità genitoriale (Wysocki & Gavin, 2006). Inoltre, laddove l'impegno dei padri nella cura medica del bambino cronicamente malato risultasse protettivo, si è riscontrato un livello inferiore di depressione nelle madri perché valutavano i padri come più utili (Friedman et al., 2015). Queste evidenze confermano l'importanza di andare ad indagare ulteriormente sia la prospettiva dei bambini che quella dei padri, di cui spesso viene invece trascurato il punto di vista.

## **2.2 Prima parte – Pazienti in età pediatrica**

### **2.2.1 Qualità di vita**

La qualità della vita è la misura della soddisfazione della vita di una persona. Comprende il benessere fisico, materiale e psicologico, ed è determinato dalle relazioni interpersonali, dalla partecipazione alla società, dalle opportunità di sviluppo personale, di esercitare i propri diritti e di scegliere la propria vita in modo autodeterminato. Per le persone con una malattia cronica la qualità di vita si intreccia con aspetti multidimensionali: lo stato funzionale, il benessere, la percezione della salute e i sintomi correlati alla malattia (Allison et al., 1997). Le ricerche scientifiche, negli anni si sono interessate sempre di più alle cure per patologie pediatriche croniche, arrivando alla conclusione che bisognava approfondire gli effetti che la malattia e i trattamenti potessero avere sulla qualità

di vita dei pazienti e sulla salute psicofisica degli adulti che quotidianamente si prendono cura di loro (Gramer et al., 2014).

Le ricerche sulla qualità di vita nei pazienti pediatrici cronici riportano risultati divergenti: alcuni studi hanno evidenziato un alto livello di stress parentale (Dellve et al., 2006) e una qualità della vita compromessa per i bambini (Bosch et al., 2004), mentre altri non hanno riscontrato differenze rispetto alle famiglie di bambini sani (Kazak et al., 1988). Nonostante la discordanza di alcuni studi, molti autori concordano che la malattia cronica di un bambino influisce su diversi aspetti della sua vita e rappresenta un evento centrale per la famiglia (Lord et al., 2005). Uno studio di coorte, condotto per valutare la salute fisica, mentale e sociale complessiva e la soddisfazione della vita nel contesto della malattia cronica in bambini di 5-9 anni, ha evidenziato una compromissione della salute generale rispetto ai bambini sani: i bambini con livelli di stress più alti risultavano avere una salute peggiore rispetto a quelli con bassi livelli di stress (Shiny & Matthew, 2023). Uno studio condotto in Spagna per esaminare l'impatto della malattia e dell'ospedalizzazione su 105 bambini di età compresa tra 6 e 15 anni ha mostrato che le attività quotidiane e il benessere psicologico erano compromessi (González-Gil et al., 2008). Nonostante le molteplici evidenze di una salute generale riportata inferiore rispetto alla norma, la maggior parte degli studi conclude che i bambini con malattie croniche sono comunque capaci di vivere vite adeguatamente soddisfacenti, e questo sembra essere dovuto a una capacità di adattamento da parte dei pazienti e strategie di coping adeguate, messe in atto dai genitori in seguito alla diagnosi (Blackwell et al., 2019).

Oggi, per quanto riguarda la qualità di vita di pazienti con fenilchetonuria, esiste un questionario specifico per la malattia e suddiviso in base all'età: il *Phenylketonuria – quality of life questionnaire* (PKU-QoL) (Regnault, et al., 2015), che ha permesso di indagare in modo più specifico il benessere dei piccoli pazienti fenilchetonurici. Prima della validazione di questo questionario, veniva utilizzata spesso una misura della qualità di vita correlata allo stato di salute, la *Health Related Quality of life* (Romero et al., 2013), che consentiva di andare ad indagare con chiarezza gli aspetti di salute e malattia che vanno ad incidere sul benessere del paziente. Più in generale, con il tentativo di approfondire le

conoscenze in merito alla qualità di vita di pazienti con malattie croniche in età pediatrica e dei loro genitori, sono state adottate un'enorme varietà di metodiche ed indicatori (Fidika et al., 2013). Questo uso variabile di strumenti per molto tempo è stato un grosso limite della ricerca.

Gli studi condotti fino ad ora sulla qualità di vita nei pazienti con fenilchetonuria hanno ottenuto risultati contrastanti, anche se la maggior parte di essi hanno riscontrato una qualità di vita (QoL) sostanzialmente paragonabile alla qualità di vita della popolazione generale (Bosch, et al., 2015). Nonostante queste evidenze, sono stati rilevati alcuni aspetti della malattia che possono essere più impattanti nella vita dei pazienti. La gestione della malattia genera un peso emotivo non indifferente: l'ansia per le concentrazioni di fenilalanina nel sangue, il senso di colpa legato alla scarsa aderenza alla dieta prescritta e la difficoltà a prendere le miscele amminoacidiche quotidianamente a causa del loro sapore poco gradevole sono risultati essere tra i fattori più impattanti sulla qualità di vita di pazienti con la PKU (MacDonald et al., 2010). In una recente review sulla qualità di vita dei pazienti con la fenilchetonuria si è visto come coloro che avevano ricevuto una educazione speciale per la loro patologia durante l'infanzia, riuscissero ad avere una qualità della vita migliore, poiché avevano sviluppato, con il tempo, delle strategie adeguate a far fronte allo stress causato dalla fenilchetonuria e dal suo trattamento (Jahangiri et al., 2024).

Nello studio di Bosch et al. (2015) è stato valutato l'effetto della gravità della malattia e della difficoltà del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti; da questa ricerca è emerso che pazienti con forme più complesse della malattia hanno riferito un maggiore impatto della dietoterapia e dell'assunzione delle miscele amminoacidiche sulla loro vita, oltre ad un maggiore senso di colpa associato alla scarsa aderenza alla dieta loro prescritta, rispetto a pazienti affetti da forme meno gravi di malattia. Infatti, i pazienti con forme lievi di PKU responsive a BH4, riferivano un minore impatto sulla loro qualità di vita dovuto alle restrizioni dietetiche meno ferree, rispetto ai pazienti affetti dalla forma classica di PKU, non responsiva alla terapia con BH4 (Bosch, et al., 2015). In un articolo di Huijbregts et al. (2018) sono stati messi a confronto i punteggi di qualità di vita di pazienti con fenilchetonuria di diverse età: bambini tra i 7 e i

12 anni, ragazzi con un'età compresa tra i 12 e i 16 anni e adolescenti e adulti di età  $\geq 16$  anni. Per quanto riguarda i bambini è stata osservata una buona adattabilità a situazioni nuove o complesse, con però un livello di autonomia inferiore rispetto ai coetanei sani; all'interno del campione composto da adolescenti e adulti con PKU sono stati rintracciati, invece, punteggi più bassi sulla scala dell'umore, in particolare nei sentimenti di rabbia e depressione (Huijbregts et al., 2018).

Secondo alcuni autori, i risultati contrastanti potrebbero riflettere l'ampia variabilità nell'espressione fenotipica della PKU, nelle differenti caratteristiche dei pazienti e nella metodologia utilizzata nei diversi studi (Cotugno et al., 2011; Jahangiri et al., 2024). Le ragioni delle differenze legate all'età potrebbero essere dovute alla maggior consapevolezza che con l'avanzare dell'età i pazienti possono sviluppare riguardo le sfide associate alla PKU (Huijbregts et al., 2018): il carico sociale di avere una malattia cronica e l'impatto cognitivo che questa malattia può avere aumentano le difficoltà nell'interazione con i coetanei e delle prestazioni in ambito scolastico o lavorativo (Douglas et al., 2013). Negli studi di Landolt et al. (2002) e di Cotugno et al. (2011), vengono riportati livelli di QoL inferiori per bambini e adolescenti con PKU, oltre che un funzionamento emozionale positivo compromesso. Di contro nello studio di Simon et al. (2008) si è osservata una diminuzione e un ritardo nell'autonomia in pazienti adulti con PKU e non in pazienti più piccoli. Nei pazienti adulti è stata anche riscontrata una diminuzione delle relazioni sociali e sentimentali, oltre che a un numero inferiore di figli rispetto alla popolazione generale (Simon et al., 2008).

Alcuni studi hanno messo in evidenza un legame tra il coinvolgimento familiare e l'aderenza alla terapia dietetica del figlio affetto da PKU: un'aderenza ottimale alla dieta è associata a un basso funzionamento sociale dei genitori, a una maggiore tendenza a controllare la rabbia e a maggiori sintomi depressivi somatici (Borghi et al., 2018). Questo risultato sembra dimostrare che il peso della malattia condiziona anche il funzionamento familiare, andando a modificare i ruoli e le dinamiche sociali (Khanna et al., 2015), che a loro volta possono influenzare la qualità di vita dei figli. Un altro studio ha rivelato l'importanza del coinvolgimento parentale nella gestione scolastica del figlio per ottenere risultati

soddisfacenti (Veira et al., 2018), a riprova del fatto che l'autonomia nei bambini con la fenilchetonuria sembra essere deficitaria rispetto alla popolazione sana a parità di età (Huijbregts et al., 2018). Infine, nello studio di Morawska et al. (2019) è evidente come un maggiore stress genitoriale e difficoltà emotive sono correlati a una minore qualità di vita nei figli.

Alla luce di quanto riportato è quindi possibile concludere che complessivamente la letteratura non ha rilevato una compromissione della qualità di vita nei pazienti pediatrici con fenilchetonuria; probabilmente grazie a una presa in carico non solo medica ma anche psicosociale che viene fornita a sempre più pazienti con PKU e alle loro famiglie. È però importante notare come le ricerche specifiche sulla qualità di vita che si focalizzano sulla prospettiva del bambino siano ancora scarse. Inoltre, sebbene emerga che il coinvolgimento dei genitori giochi un ruolo importante nell'affrontare le sfide quotidiane e aiuti il bambino a convivere con la sua malattia, gli studi a riguardo sono ancora insufficienti e poco specifici.

### **2.2.2 Ansia legata alla malattia**

L'ansia può essere definita come la sensazione dell'individuo di sentirsi inadeguato in un ambiente minaccioso, un'angoscia o un disagio interiore causati dalla paura, uno stato emotivo spiacevole, una reazione a situazioni percepite come pericolose (Kahveci & Baki 2023). Le esperienze di vita negative di un bambino possono avere un forte impatto sulla possibilità di esperire vissuti d'ansia, esse, infatti, formano schemi e credenze negative che andranno a regolare le sue percezioni sulla vita; questi schemi e credenze, basati su pensieri negativi, possono influenzare significativamente il comportamento e lo stato emotivo del bambino nel tempo (Cobham et al., 2020). Il bambino potrebbe iniziare a sentirsi inadeguato nel far fronte alle difficoltà che incontra o di fronte ad eventi di vita negativi; ciò causa sentimenti di disperazione e impotenza per il futuro e, di conseguenza, aumenta il rischio di sperimentare anche sintomi ansiosi e depressivi (Correale et al., 2022).

L'ansia è il problema di salute mentale più presente nei bambini nella popolazione generale (Graczyk et al. 2016), ed è, inoltre, un forte predittore di ulteriori problemi di salute mentale, come depressione, disturbi da uso di sostanze e

ideazione suicidaria in età più avanzate (Bittner et al. 2007). Nel contesto delle malattie croniche, l'ansia risulta può essere una risposta comune all'incertezza della diagnosi e della prognosi di una malattia cronica, così come ai vari aspetti del trattamento, tant'è che una patologia medica può essere un fattore che contribuisce all'insorgenza o all'esacerbazione di un disturbo d'ansia (Amer et al., 2013). Il bambino con una malattia cronica, soprattutto quando è piccolo, potrebbe essere incapace di comprendere le ragioni per cui la malattia si è verificata, potrebbe infatti pensare che sia una punizione per essere stato cattivo e ciò potrebbe portarlo a essere arrabbiato con i medici e i genitori per non essere in grado di curare la malattia. Potrebbero anche cadere vittima di prese in giro da parte dei compagni di classe e questo a sua volta può portare a una diminuzione della socializzazione e un aumento dell'ansia (Curtis et al., 2008).

In una revisione sistematica di Kimball et al. (2021), i risultati della ricerca hanno indicato che l'ansia è altamente prevalente nei bambini con una malattia cronica. Nella stessa revisione è stata, inoltre, sottolineata la mancanza in letteratura, di ricerche per la fascia di età 6-12 anni, escludendo dalla ricerca tutti quei bambini che già in età pediatrica sono tutti i giorni impegnati nell'affrontare una terapia che li accompagnerà per tutta la vita. I bambini in età pediatrica sono principalmente seguiti dai genitori che a loro volta possono involontariamente alimentare l'ansia nel loro figlio, dimostrando essi stessi una preoccupazione per la malattia o per le cure, perpetuando le ansie del bambino attraverso comportamenti disfunzionali, ad esempio tramite un controllo eccessivo (Eley et al. 2015). In uno studio di Abbott et al. (2015) è stata riscontrata una correlazione tra livelli più elevati di ansia e sintomi più gravi della malattia e alla necessità di trattamenti medici aggiuntivi che ne conseguono. In un altro studio su bambini affetti da fibrosi cistica, l'ansia era correlata negativamente con la funzione polmonare, per cui un'ansia più elevata è stata associata ad un aumento dei sintomi (Bregnballe et al., 2007).

Il concetto di "illness anxiety", comunemente viene associato alla più generica ipocondria, cioè una condizione psicologica caratterizzata da una preoccupazione eccessiva e persistente riguardo alla propria salute fisica. Le persone che soffrono di ansia per la propria salute tendono a interpretare

sensazioni corporee normali o lievi come segni di gravi malattie. Questa preoccupazione può portare a comportamenti ripetitivi come controlli frequenti del corpo, ricerca costante di informazioni mediche e richieste continue di esami e visite. Negli ultimi anni questo costrutto è stato indagato nell'ambito delle malattie croniche, come ansia strettamente legata al contesto ospedaliero, ideato col fine di indagare come l'ansia per la propria salute possa incidere in modo concreto sulla gestione di una malattia cronica (Lebel et al., 2020). È plausibile pensare che soggetti con malattie rare, croniche e altamente impattanti come le malattie metaboliche possano sviluppare invece dei sintomi di ansia generalizzata quando si tratta della propria malattia. Per quanto riguarda la fenilchetonuria, i pazienti pediatrici potrebbero sviluppare "illness anxiety" poiché preoccupati di ciò che succede quando i valori di fenilalanina sono alti; quindi, nel momento in cui non sanno quale potrebbe essere il valore nel sangue, potrebbero provare molta ansia. Possono provarla anche qualora dovessero essere sottoposti a un test di responsività per un nuovo trattamento di cui però l'efficacia non è certa. Questa ansia legata alla malattia potrebbe essere trasmessa dai genitori, con un conseguente iper-controllo dei valori, o una eccessiva rigidità dietetica, anche facendo un uso eccessivo dei servizi medici (Harding et al., 2008). Al momento attuale, in letteratura non ci sono articoli riguardanti l'"illness anxiety" indagata dal punto di vista dei bambini affetti da fenilchetonuria, poiché gli studi si sono concentrati principalmente sull'ansia sperimentata dai genitori di questi bambini oppure sull'ansia dei bambini dal punto di vista dei genitori (Sharon Evans et al., 2019; Abdelaziz et al., 2019). In questi ultimi è emerso che un certo grado di ansia viene sperimentata dai bambini affetti da fenilchetonuria durante l'attesa dei risultati del prelievo di sangue e che questo vada ad incidere sulla qualità di vita dei genitori (Ford et al., 2018). Un altro studio di Weglage et al. (2000) ha rilevato che i bambini affetti da fenilchetonuria presentano livelli elevati di ansia, insieme ad altri problemi internalizzanti, rispetto ai controlli sani e ai pazienti diabetici, evidenziando quindi l'importanza del supporto psicologico nella loro cura. Inoltre, alcune revisioni sistematiche confermano che l'ansia nei contesti ospedalieri è superiore rispetto all'ansia nella popolazione sana (Kikas et al., 2024).

Tutti gli articoli finora citati concordano sulla necessità di ulteriori ricerche per comprendere meglio il disturbo d'ansia, in particolare nei bambini e negli adolescenti con malattie croniche, che spesso sperimentano in modo ancora più impattante le difficoltà derivate dall'aver una malattia complessa per tutta la vita (Cazzorla et al., 2019). Nondimeno, l'importanza di questi studi riguarda anche la possibilità di migliorare la presa in carico di questi pazienti e le loro famiglie, con l'obiettivo di raggiungere una cura del paziente anche dal punto di vista psicologico.

### **2.2.3 Intolleranza all'incertezza**

L'intolleranza all'incertezza (IU) è un costrutto psicologico che descrive la tendenza di una persona a reagire negativamente a situazioni ambigue o incerte (Tanovic et al., 2018). Le persone con alta IU hanno difficoltà a tollerare l'ignoto e possono sperimentare ansia, stress e disagio significativo quando si trovano di fronte a situazioni incerte o ambigue (Friedberg et al., 2022).

La letteratura scarseggia di studi che descrivono questo costrutto come fattore importante nella gestione della quotidianità per un bambino, soprattutto se si tratta di popolazioni pediatriche con malattie croniche. Una revisione sistematica di Gibson et al. (2023), evidenzia come le persone con malattie fisiche croniche riferiscano incertezza riguardo la loro condizione, il decorso, il trattamento della patologia e la possibilità di condurre una vita normale. La capacità di un individuo di tollerare l'ignoto può svolgere un ruolo cruciale nell'adattamento di un paziente con una malattia cronica: i risultati hanno indicato che livelli più elevati di IU erano associati a peggiori risultati di benessere psicologico e qualità di vita (Alschuler et al., 2015).

I pazienti pediatrici con alta IU tendono a cercare di controllare o eliminare l'incertezza, ma questi tentativi possono creare ulteriori problemi (Neville et al., 2021). Ad esempio, l'IU è stata associata a comportamenti di evitamento frequenti e rigidi, che mirano a controllare e/o evitare esperienze interne indesiderate; sebbene tali comportamenti possano offrire un sollievo a breve termine, a lungo termine possono aggravare le difficoltà, limitando il repertorio comportamentale dell'individuo e impedendo l'impegno in aree della vita

personalmente significative. In ambito sanitario, incertezza e salute sono strettamente intrecciate: non è possibile ottenere una certezza autentica e completa riguardo alla propria salute, né è possibile separare completamente l'imprevedibilità e l'ambiguità dal concetto di malattia (Bottes, 2019).

Per quanto riguarda le malattie metaboliche e in particolare la fenilchetonuria, al momento in letteratura non compare alcuna indagine svolta che, nello specifico, vada ad analizzare il grado di intolleranza all'incertezza in pazienti pediatriche affetti da PKU e la sua associazione con altre variabili relative al benessere psicologico da loro esperito. Partendo dall'esempio degli studi su altre malattie croniche, si può evincere l'importanza di approfondire questo costrutto anche nell'ambito di altre patologie impattanti come può essere appunto la fenilchetonuria: in questa popolazione l'intolleranza all'incertezza può essere associata all'impossibilità di poter conoscere i valori di fenilalanina istantaneamente, come invece avviene per i pazienti diabetici, o al dubbio riguardante la forma e la genetica della propria malattia nei primi mesi di vita del neonato, portando i genitori a poter sviluppare maggiore ansia e stress. Si sono trovate, in alcuni studi su altre malattie, associazioni tra costrutti psicologici correlati come ansia, depressione e disagio specifico alla malattia, ed esiti di salute fisica più gravi nell'ambito della malattia specifica di quei pazienti (Kurita et al., 2013). È plausibile pensare quindi, che anche per la fenilchetonuria possa valere questa associazione ed è, per questo motivo, importante sollecitare la comunità scientifica ad approfondire questi temi.

## **2.3 Seconda parte – Padri**

### **2.3.1 Il ruolo del padre nelle malattie croniche**

La diagnosi di una malattia cronica in età pediatrica influisce non solo sul benessere del bambino malato, ma anche sul benessere psicosociale dei membri della famiglia che devono supportare, fin dai primi mesi di vita, la gestione della malattia. Questo impatto si estende alle relazioni familiari e, in generale, all'intero sistema familiare (Hafetz & Miller, 2010).

Gli studi in letteratura hanno messo in luce che entrambi i genitori sono potenzialmente esposti al rischio di sperimentare, a fronte di una comunicazione diagnostica relativa al proprio bambino, una sintomatologia di disadattamento (Knafl et al., 2017), rilevando inoltre che, nonostante nell'organizzazione della quotidiana vita familiare vi sia spesso una diversa distribuzione dei compiti rispetto alla gestione della malattia del figlio, il rischio di sperimentare disagio psicologico sembra essere egualmente presente sia nelle madri che nei padri (Hatzmann, et al., 2009). Studi successivi hanno evidenziato che un fattore psicologico significativo è rappresentato dalla qualità delle strategie di coping messe in atto dai genitori per gestire lo stress legato alla malattia del proprio figlio. Questo elemento gioca un ruolo cruciale nel processo di adattamento e accettazione della malattia cronica del bambino (Grey et al., 2011). Si sono inoltre osservate differenze nei tipi di strategie di coping adottate da padri e madri: i padri tendono a utilizzare strategie attive e di negazione, mentre le madri prediligono il supporto sociale, la regolazione emotiva e la ricerca di informazioni (Miedema et al., 2010).

Il principale limite di questi studi è che la maggior parte dei partecipanti alla ricerca sono le madri dei bambini con malattie croniche, poiché sono più facilmente reperibili e maggiormente coinvolte nella gestione della malattia del figlio (Spurr et al., 2023). Tuttavia, è stato osservato che il coinvolgimento paterno nella gestione della malattia cronica del proprio figlio costituisce un fattore protettivo, promuovendo migliori strategie di coping per entrambi i caregiver, riducendo i livelli di stress genitoriale, migliorando il funzionamento familiare e aumentando il livello di funzionamento del bambino (Teasdale & Limbers, 2018).

Inoltre, sembrerebbe esserci una relazione bidirezionale tra il coinvolgimento paterno nella gestione della malattia cronica del figlio e l'adattamento materno. Uno studio condotto da Wysocki & Gavin (2006) ha mostrato che le madri che ricevevano un maggiore supporto da parte dei padri riportavano livelli di stress più bassi e minore disagio psicologico rispetto a quelle che ricevevano meno supporto. Allo stesso tempo, è stato riscontrato che le madri con livelli di stress più bassi erano più propense a cercare sostegno nei padri e a richiederne il coinvolgimento nella gestione della malattia (Wysocki & Gavin, 2006).

In uno studio di Katz & Krulik del 1999, venivano messi a confronto un gruppo di padri con figli affetti da malattie croniche, e un gruppo di padri con figli sani. I principali risultati hanno indicato che i padri di bambini con malattie croniche hanno sperimentato un numero maggiore di eventi di vita stressanti e hanno espresso sentimenti di autostima più bassi rispetto ai padri di bambini sani. In generale sembrerebbe che i padri di bambini con malattie croniche abbiano più difficoltà delle madri nell'adattarsi alle limitazioni del proprio figlio malato (Seiffge-Krenke, 2002). I padri hanno, inoltre, frequentemente riportato una mancanza di conoscenza della malattia del bambino e sentimenti di incompetenza nella gestione delle terapie del figlio (Shapiro, 1983). Essi traggono poca soddisfazione e gratificazione dal rapporto con il loro bambino malato e diventano preoccupati per la percezione di incapacità nel supportare emotivamente e fisicamente sia il bambino che la propria partner (Sloper, 1996). La madre diventa spesso l'"esperta" nella cura del bambino (Turner-Henson et al., 1992), mentre il padre rischia di essere isolato dal bambino e dall'unità familiare a causa della mancanza di comunicazione intrafamiliare e della sua percezione negativa della malattia (Shapiro & Shumaker, 1988).

I pochi studi che trattano nello specifico il coinvolgimento paterno nella gestione della malattia, non ci permettono di avere una visione integrale sulla questione, ma ciò che la letteratura ad oggi ci dice è che l'ambiente familiare e le risposte individuali di ciascun caregiver alla diagnosi e nella gestione della malattia del figlio, possono svolgere a loro volta un ruolo centrale nel determinare l'adattamento dell'altro genitore e del bambino alla malattia cronica diagnosticata (Öjmyr-Joelsson et al., 2009).

### **2.3.2 Il ruolo del padre nella PKU**

La fenilchetonuria è una malattia genetica metabolica rara, e questo ha determinato, per molto tempo, uno scarso interesse della ricerca, nei riguardi di questa patologia. Solo da pochi anni, infatti, la comunità scientifica ha iniziato ad occuparsi di aspetti riguardanti il benessere psicologico e di salute mentale dei pazienti con la fenilchetonuria e le loro famiglie (Casey, 2013). Come abbiamo visto, la ricerca si è indirizzata principalmente sui pazienti adulti, tant'è che gli

studi sui pazienti in età pediatrica sono molto pochi, mentre, per quanto riguarda i genitori di questi pazienti, sono stati pubblicati alcuni articoli ma, nonostante questo, la maggior parte della ricerca si è basata sui caregivers primari, che sono generalmente le madri. Questo, come abbiamo detto, sembra essere dovuto al fatto che le madri sono frequentemente più coinvolte nella gestione quotidiana della malattia e sono più facilmente reperibili per partecipare agli studi (Raley et al., 2012; Bowden et al., 2017). Esiste, poi, un *bias* di genere nella ricerca, dove il ruolo delle madri come caregiver è stato maggiormente studiato rispetto a quello dei padri a causa dei presupposti culturali e sociali che vedono le madri come le principali responsabili della cura dei figli (Craig et al., 2011). Molti studi, inoltre, non includono specificamente il coinvolgimento paterno come variabile di interesse, ma si focalizzano invece su aspetti clinici e medici della fenilchetonuria e sull'impatto generale della malattia sulla famiglia senza distinguere tra i diversi membri. In ultimo possiamo dire che l'engagement paterno è un'area di studio relativamente nuova e potrebbe non essere stato considerato prioritario rispetto ad altre domande di ricerca più immediate (Spurr et al., 2023).

Il primo ostacolo che una famiglia con un figlio con la PKU deve affrontare è la diagnosi. La diagnosi di per sé, avviene già in un momento molto complesso, subito dopo la nascita, dove si sperimentano emozioni forti e spesso contrastanti. Alcuni studi hanno messo in luce che le principali emozioni che i genitori riferiscono di sperimentare dopo aver ricevuto la diagnosi di una malattia cronica del proprio bambino sono delusione, tristezza, rabbia (Shapiro, 1983; Lord et al., 2008; Abdelaziz et al., 2019) e queste vanno a sommarsi, per quanto riguarda la diagnosi di PKU, a un livello significativo di senso di colpa, ansia ed auto-accusa (Borghi et al., 2018; Morawska et al., 2019), per il fatto che, essendo una patologia a trasmissione genetica, la malattia è frutto della combinazione di due geni malati, ereditati da entrambi i genitori.

Alcuni studi hanno analizzato il benessere psicologico dei genitori di questi pazienti, sottolineando un livello di stress, ansia e depressione, statisticamente significativi, dovuti alle numerose sfide che questi genitori devono affrontare nella gestione quotidiana di un figlio con una patologia rara (Ionio et al., 2018; Irannejad et al., 2018).

### *Stress genitoriale*

Lo stress genitoriale può essere definito come il frutto della difficoltà percepita dal genitore di far fronte, in modo adeguato, alle esigenze del proprio figlio (Abidin 2008). Gli studi affermano che la sfida più stressante per un genitore è legata alla gestione della terapia per la fenilchetonuria. La dieta, più o meno restrittiva, alla quale il bambino affetto da PKU deve necessariamente essere sottoposto a partire dalle sue prime settimane di vita, risulta essere uno dei più rilevanti fattori di stress ai quali sono esposti (Bilginsoy et al., 2005).

Gli studi, come detto in precedenza, hanno dimostrato che la nascita di un bambino con PKU rappresenta uno dei più importanti stress psicologici per genitori che si trovano ad affrontare il fatto di doversi prendere cura di un bambino con esigenze speciali sin dal momento della nascita (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011). La presenza di un bambino con una malattia cronica, causa stress fisico e psicologico alla famiglia, sensazioni di inutilità, sensi di colpa, affaticamento (Irannejad et al., 2018). Crescere un bambino con qualsiasi tipo di malattia cronica è una condizione difficile che richiede molte responsabilità aggiuntive che possono aggravare lo stress dei genitori (Thomas et al., 2017). Inoltre, la consapevolezza che non seguendo la terapia ci sia il rischio di un ritardo mentale, è un altro fattore importante per lo stress genitoriale (Ionio et al., 2018).

Nello studio di Irannejad et al. (2018), è emerso che i genitori con figli affetti da PKU sperimentavano uno stress di grado complessivamente moderato, e in alcuni casi anche di grado alto: i genitori con un livello di istruzione più basso hanno ottenuto punteggi di stress più alti rispetto ai genitori con un livello di istruzione più alto. Sembrerebbe quindi che i genitori con un livello di istruzione più elevato comprendano meglio la natura della malattia e siano più bravi nella gestione della terapia dei loro figli, quindi sperimentano meno stress, coerentemente con lo studio di Gunduz et al. (2015). Tuttavia, alcuni studi come quelli di Fidika et al. (2013) e Ten Hoedt et al. (2011), non supportano l'effetto della malattia sullo stress dei genitori con un bambino affetto da PKU. La ragione di tale incongruenza potrebbe riguardare i differenti sistemi di supporto che possono contribuire a diminuire la sensazione di stress e migliorare la qualità di

vita (Fidika et al., 2013). Nello studio di Irannejad et al. (2018), è anche emerso che la qualità della vita dei padri è risultata migliore rispetto a quella delle madri poiché le madri risultavano più stressate rispetto ai padri. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che le madri si assumono una quota maggiore di responsabilità nella preparazione del cibo e di cura del bambino. Inoltre, i padri trascorrono le ore lavorative fuori casa; quindi, è più probabile che le madri siano responsabili di questi bambini (Gunduz et al., 2015).

In uno studio di Ionio et al. (2018) i risultati indicano che lo stress genitoriale si differenzia tra madri e padri per quanto riguarda le cause dello stress: le madri dei bambini affetti da PKU riportavano stress dovuto a stati negativi e sintomi di trauma, mentre lo stress paterno era associato a sintomi di trauma esperito dalle madri. Questo dato può essere spiegato dal fatto che, le madri, risultano essere le principali responsabili della gestione della malattia, per questo il loro stress è fortemente associato all'andamento dei valori e alla difficoltà nel trattamento della malattia (Morawska et al., 2019). È stato inoltre osservato che, al diminuire dei punteggi di stress misurati nelle madri, risultava un più alto punteggio associato alle strategie di *coping* adottate dai padri; viceversa, in corrispondenza di un più alto livello di stress misurato nei padri era possibile rintracciare nelle madri una più marcata sintomatologia associata al trauma esperito a seguito della comunicazione della diagnosi del proprio bambino (Ionio, et al., 2018).

Nella maggior parte di questi studi, il campione delle madri era, in quasi tutti i casi, nettamente superiore a quello dei padri, questo si suppone per i motivi precedentemente riportati. A causa di questa disparità, non possiamo avere una certezza sul livello di stress che i padri provano, e rimane quindi, un argomento da approfondire (Spurr et al., 2023).

### *Depressione*

La depressione è uno stato caratterizzato da una persistente sensazione di tristezza, mancanza di interesse o piacere nelle attività quotidiane e una serie di sintomi fisici e cognitivi che, se troppo intensi, possono interferire con il funzionamento psicosociale della persona, costituendo un vero e proprio un disturbo dell'umore (Bassi et al., 2021). Secondo la letteratura, le risposte dei

genitori in termini di stress, ansia e depressione sono comuni dopo la diagnosi di una malattia cronica nei loro figli, soprattutto riguardo ai pensieri sulle possibili complicazioni (Lowes et al., 2005). Nei genitori di bambini affetti da diabete tipo 1, è emerso che il 20% circa dei genitori ha sintomi depressivi da moderati a gravi (Ryan et al., 2024), e ciò va a impattare sulle dinamiche familiari nella gestione della malattia e sul controllo glicemico del bambino (Soodhana Mohan et al., 2024). Anche in studi sull'asma è emerso come i genitori, in particolare le madri, sperimentano sintomi depressivi clinicamente significativi, e come questi vissuti abbiano un impatto notevole sull'aderenza ai farmaci e sulla prognosi della malattia (Margolis et al., 2020). La presenza di sintomatologia depressiva nei genitori di pazienti in età pediatrica, quindi, non solo incide sul funzionamento psicosociale del bambino, ma può avere un effetto negativo anche sulla sua salute fisica; ad esempio, è stato dimostrato come la depressione materna sia associata ad una minore aderenza del bambino alla terapia prescritta (Feldman, et al., 2013). Per migliorare il benessere psicosociale e fisico del paziente in età pediatrica diventa quindi fondamentale prestare la dovuta attenzione al funzionamento psicosociale dei genitori di bambini affetti da malattie croniche (van Oers, et al., 2014).

Gli studi che riguardano la fenilchetonuria come patologia cronica specifica purtroppo ad oggi non sono molti e, come sottolineato in precedenza, le poche ricerche fatte sin ora, indagano principalmente il coinvolgimento materno, tralasciando l'importanza che, anche una buona salute psicologica paterna, ha sull'esito del benessere del proprio figlio (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011). Nonostante ciò uno studio ha indagato i sintomi depressivi di madri e padri di bambini affetti da PKU, rilevando che le madri riportavano punteggi di depressione più elevati rispetto ai padri (Gunduz et al., 2015). Una possibile ipotesi per spiegare questi risultati potrebbe essere legata al fatto che tradizionalmente le madri si occupano maggiormente dell'acquisto e della preparazione dei cibi speciali per i loro figli, assumendosi in questo modo la piena responsabilità nella gestione della dietoterapia del figlio, mentre i padri trascorrono una parte significativa della loro giornata a lavoro, sperimentando un minore carico di stress genitoriale e sintomi depressivi legato alla gestione della

malattia del figlio rispetto alle madri (Gunduz, et al., 2015). Anche un altro studio sembra confermare che i genitori di bambini con PKU abbiano un livello di depressione più alto rispetto alla popolazione sana (Read 2004). La ricerca sui diversi vissuti e sull' implicazione psicologica di madri e padri è ancora un'area poco esplorata nella ricerca sulla PKU, ma i risultati di alcuni studi indicano l'esigenza di approfondire gli aspetti sulla salute psicologica, poiché molto importanti anche nell' aiutare o ostacolare il processo di accettazione della malattia cronica, sia da parte dei genitori, ma soprattutto da parte del figlio.

### *Ansia*

L'ansia viene definita come un'alterazione di un segnale emotivo adattivo, caratterizzato da sentimenti di tensione, preoccupazioni ricorrenti e alterazioni fisiologiche, come aumento della frequenza cardiaca, sudorazione, tremori e vertigini; a differenza della paura, che è una risposta a una minaccia concreta e immediata, l'ansia è spesso una reazione a una minaccia percepita o immaginaria, può essere persistente e pervasiva, e può interferire significativamente con la vita quotidiana e il funzionamento sociale e lavorativo (Tyrrer & Baldwin 2006). Tali sintomi si possono verificare in diverse situazioni, soprattutto quando si vive un trauma come la malattia del proprio figlio: l'ansia può infatti emergere al momento della diagnosi, soprattutto se è una malattia poco conosciuta, oppure durante le visite mediche e i trattamenti poiché temono risultati negativi o complicazioni. Anche la gestione nel quotidiano può essere fonte di ansia dovuta alla necessità di monitorare continuamente la condizione del bambino, somministrare farmaci, seguire diete speciali o altri regimi terapeutici, oltre a un'incertezza riguardo alla prognosi della malattia, alla qualità della vita futura del bambino e alla capacità del bambino di diventare autonomo in contesti sociali come la scuola. In ultimo, i genitori di un figlio malato possono dover fare i conti con eventuali complicazioni acute o emergenze legate alla patologia, poiché i genitori devono affrontare situazioni imprevedibili e potenzialmente pericolose.

L'ansia genitoriale verso un figlio malato comprende uno stato emotivo intenso e persistente di preoccupazione e paura riguardo alla salute e al benessere del

proprio bambino. I genitori possono ritrovarsi a temere un peggioramento della malattia o possibili complicazioni, a questo può conseguire una ipervigilanza, un monitoraggio eccessivo e una ricerca costante di nuove problematiche (Kimball et al., 2021). L'ansia si generalizza e può interferire in diversi modi nella relazione con il bambino, causando a sua volta, risposte ansiogene e stressanti anche nel figlio stesso.

Nel contesto della fenilchetonuria il momento della diagnosi può essere un momento di grande ansia, poiché i genitori devono affrontare la realtà di una malattia cronica e imparare a gestire una terapia dietetica molto restrittiva. Un genitore potrebbe provare ansia nel garantire che il bambino assuma solo gli alimenti corretti, a ciò può essere legata l'ansia dovuto al controllo regolare dei livelli di fenilalanina nel sangue può essere fonte di ansia, poiché i risultati possono indicare se la dieta è adeguata o se ci sono rischi di complicazioni. Avere una malattia cronica ha implicazioni anche sociali: un genitore può provare ansia e preoccupazione per il futuro del proprio bambino e della famiglia in generale, sia a livello medico, ma anche scolastico e lavorativo.

Come abbiamo già sottolineato, la letteratura evidenzia che l'ansia, insieme allo stress e alla depressione, rappresenta un fattore predittivo della qualità della vita nei genitori di pazienti con la fenilchetonuria (Lord et al., 2005). Inoltre, sappiamo che l'ansia esperita dai genitori è in buona parte associata all'ansia provata dai loro figli, e che quindi ciò possa portare a una continua influenza tra i vissuti di figli e genitori, che a loro volta possono rimanere "bloccati" in un loop negativo, oltre che in svariati problemi nella gestione quotidiana delle pratiche mediche necessarie per garantire uno stato di salute ottimale del proprio bambino (Bonichini & Tremolada, 2014).

Nell'ambito della ricerca, nello studio di Morawska et al. (2018), è emerso che i fattori che incidono di più sull'ansia esperita dal genitore erano i livelli di Phe nel sangue e l'impatto pratico della restrizione proteica nella dieta. Allo stesso tempo, la ricerca ci dice che anche nella fenilchetonuria i livelli di ansia del genitore, vanno ad influenzare l'ansia stessa dei figli con la PKU, e a peggiorare il loro benessere psicologico (Gunduz et al., 2015). In alcuni articoli è emerso che

il campione dei genitori di pazienti in età pediatrica affetti da PKU presentano punteggi di ansia superiori rispetto ai genitori di bambini sani (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011; Morawska et al., 2018), ma il campione esaminato è quasi sempre composto dalle madri di questi bambini, di conseguenza, il punto di vista esclusivamente paterno non emerge. Nello studio di Gunduz et al. (2015), nonostante una esigua numerosità campionaria, i padri di bambini con la PKU ha mostrato un livello di ansia inferiore rispetto ai padri nella popolazione sana, mentre il campione delle madri PKU ha ottenuto livelli di ansia più alti rispetto al campione con figli sani. È evidente che ci sia una disparità numerica piuttosto evidente tra il campione delle madri e quello dei padri, sia nella popolazione clinica che in quella sana: questo denota una mancanza nella letteratura di un'indagine approfondita sul benessere psicologico specificatamente dei padri di bambini con la fenilchetonuria.

### *Engagement*

Per engagement si intende il livello di coinvolgimento, partecipazione attiva e impegno che i genitori mostrano nella gestione della malattia del loro figlio. Sta ad indicare le azioni dei genitori volte ad assicurarsi che il bambino svolga correttamente il trattamento, seguendo la terapia prescritta e le indicazioni mediche. I genitori coinvolti si informano e apprendono il più possibile sulla malattia, sui sintomi, sui trattamenti disponibili e sul miglior modo per gestirli; sono coinvolti nelle decisioni relative alla gestione della malattia, inclusi i cambiamenti nei trattamenti e l'adozione di nuove strategie di cura; inoltre, forniscono supporto emotivo al bambino, aiutandolo a gestire l'ansia, la paura e altre emozioni correlate alla malattia (Wysocki & Gavin, 2006).

Gestire un bambino affetto da fenilchetonuria richiede tempo e attenzione costanti, il che può portare a difficoltà nel bilanciare le altre responsabilità familiari, lavorative e personali. Il rischio è che un genitore della coppia assuma il ruolo di responsabile della gestione della malattia e, come abbiamo visto, è un ruolo che spesso viene ricoperto dalla madre. Il coinvolgimento paterno invece, permette un sostegno emotivo e pratico che può alleggerire l'ansia e lo stress legati al carico della gestione della terapia: eseguire gli spot di sangue e mandarli

in laboratorio per il monitoraggio della fenilalanina nel sangue, l'ordinare il cibo a proteico e le miscele amminoacidiche. Inoltre, vedere entrambi i genitori partecipare attivamente alla gestione della PKU può servire da esempio positivo per il bambino, sia nel processo di responsabilizzazione della propria patologia, sia sull'importanza della cooperazione per giungere a un equilibrio familiare adeguato. Gli studi hanno rivelato che il coinvolgimento paterno è associato a migliori risultati psicologici e comportamentali nei bambini, perché vedere entrambi i genitori impegnati nella loro cura li porta a sentirsi più sostenuti e meno isolati (Phares et al., 2005).

Una revisione sistematica di Spurr et al. (2023) ha raccolto i dati di tutte le ricerche svolte sull'engagement paterno di bambini con malattie croniche. Dei 30 studi indagati, solamente quattro prendevano in considerazione un campione di soli padri (Katz & Krulik 1999; Seiffge-Krenke 2002; Haugstvedt et al., 2011; Teasdale & LImbers 2018). I figli dei padri coinvolti erano perlopiù pazienti con il diabete Tipo 1. In questi articoli è emerso che i padri con un più alto carico familiare percepito, erano anche più preoccupati per la salute a lungo termine dei figli (Haugstvedt et al., 2011); un altro studio riporta che i padri di bambini con malattie croniche hanno vissuto un numero maggiore di eventi di vita familiari e sociali stressanti rispetto ai padri di bambini sani, e hanno una minore autostima. Inoltre, il coinvolgimento nella cura del bambino era correlato positivamente con eventi di vita stressanti per i padri di bambini con malattie croniche, infine risultava che un supporto sociale maggiore e un minor numero di eventi di vita stressanti, risultavano influenzare la soddisfazione coniugale espressa dai padri (Katz & Krulik 1999). In un altro studio che metteva a confronto i padri di adolescenti sani con padri di adolescenti diabetici, ha riscontrato che i primi assumevano un ruolo molto attivo nella comunicazione familiare, mentre i padri dei pazienti diabetici erano più passivi e trovavano difficile promuovere l'indipendenza del loro figlio. Inoltre, i padri di adolescenti sani riportavano punteggi più alti per la crescita personale rispetto ai padri di adolescenti diabetici (Seiffge-Krenke 2002). Uno studio più recente ha rivelato come un maggiore coinvolgimento dei padri era associato a un maggiore uso del supporto sociale come strategia di coping e il supporto sociale era associato a una migliore

aderenza al regime di trattamento per il diabete del bambino. Nello stesso studio è emerso che i padri che riportavano un maggiore uso della negazione come meccanismo di coping erano più propensi a sperimentare stress genitoriale e questo portava ad un maggiore coinvolgimento nella gestione della malattia del loro bambino (Teasdale & Limbers 2018).

In questa review un solo articolo riguardante il coinvolgimento sia materno che paterno, ha coinvolto anche genitori di pazienti pediatrici con la fenilchetonuria (Wysocki & Gavin, 2006). I risultati hanno sottolineato che l'aderenza al trattamento diminuiva sia con l'aumentare dell'età del bambino sia per punteggi bassi o moderati di coinvolgimento parentale. Inoltre, è emerso che risultati più alti nell'engagement dei padri sono stati associati a un funzionamento familiare più favorevole.

I padri, in generale, riferiscono di assumersi meno responsabilità e di percepirsi meno coinvolti nella gestione della malattia del proprio figlio rispetto alla madre (Friedman et al., 2015). Si sono inoltre riscontrate alcune discrepanze tra la percezione paterna e quella materna: alcuni padri riportano anche che le madri si assumono più responsabilità di quanto i padri credano, mentre le madri tendono a non dare loro credito per il coinvolgimento (Öjmyr-Joelsson et al., 2009). Altri padri si percepiscono meno utili e valutavano il loro contributo come meno efficace, rispetto alle madri, per quanto riguarda il funzionamento familiare (Friedman et al., 2015).

Questi risultati permettono di capire l'importanza che studiare il coinvolgimento paterno può avere nella gestione della malattia, nel rapporto di coppia e anche nel rapporto padre-figlio. Prestare attenzione al punto di vista paterno significa dare valore al loro ruolo genitoriale, permettendo loro di sentirsi maggiormente efficaci nel loro prendersi cura dei figli (Seiffge-Krenke 2002). In questo senso, è responsabilità anche dell'equipe di specialisti fornire uno spazio adeguato alla figura del padre, permettendo loro un maggiore coinvolgimento durante le visite ambulatoriali, nella presa di decisioni anche semplici e quotidiane, come variare la dieta, aggiungere un alimento, proporre ricette alternative; ma anche

permettere loro di dare sfogo alle loro preoccupazioni, creando un momento di confronto che li possa far sentire partecipi ed efficaci.

## **CAPITOLO 3 – LO STUDIO: La PKU in età pediatrica: impatto della malattia nella vita quotidiana dei bambini e dei loro padri**

### **3.1 Obiettivi e Ipotesi**

Come esposto nei capitoli precedenti, la fenilchetonuria è una malattia che può esercitare un significativo impatto sul benessere psicologico non solo del paziente che ne è affetto ma anche di tutta la famiglia, rendendo difficoltosa l'organizzazione della quotidianità, che è spesso scandita dalle esigenze terapeutiche che la malattia richiede, come seguire la terapia dietetica o farmacologica, l'assumere gli integratori ed eseguire gli spot di sangue da casa.

Questo studio ha l'obiettivo di indagare i livelli di qualità di vita, la presenza di sintomi di ansia legata alla malattia e l'intolleranza all'incertezza nei bambini affetti da fenilchetonuria, mentre i livelli di stress genitoriale, sintomi ansiosi e depressivi e l'engagement paterno sono stati valutati nei papà di questi bambini. Essendo la letteratura più scarsa riguardo allo studio del coinvolgimento nei padri, questa ricerca ha avuto come focus l'engagement paterno. Inoltre, è stato utilizzato un questionario specifico per indagare il costrutto di illness anxiety, in quanto le ricerche in ambito pediatrico in questo campo sono ancora scarse.

Il primo obiettivo di questo studio è indagare l'impatto della malattia sui bambini, con un focus specifico sulla loro qualità di vita, osservando le percentuali di risposta in fascia normale o clinica. L'ipotesi, coerentemente con la letteratura, è che la fenilchetonuria abbia un impatto sulla vita dei bambini con questa patologia (MacDonald et al., 2010), ma che tale impatto sia comunque lieve, e che quindi, i bambini con PKU riescano comunque ad avere una vita soddisfacente, con dei buoni livelli di qualità di vita (Blackwell et al., 2019). Anche per quanto riguarda i padri, si è indagato l'impatto della malattia riportando le percentuali di punteggi normali o clinici nei costrutti di stress genitoriale, ansia e depressione, in quanto spesso la gestione degli aspetti pratici della malattia può risultare problematica (Jahangiri et al., 2024). Inoltre, le ricerche precedenti che hanno indagato l'impatto psicologico della malattia su entrambi i genitori riportano risultati contrastanti; in particolare per quanto riguarda i padri, a causa di una più scarsa partecipazione di questi ultimi agli studi (Irannejad et al., 2018), è stato

complesso arrivare a indicazioni specifiche su come loro vivevano la malattia del proprio figlio. Alcuni studi riportano livelli di stress, ansia e depressione significativi nei genitori di pazienti con PKU (Gunduz et al., 2015; Morawska et al., 2018), mentre altri studi non hanno rilevato differenze con la popolazione sana (Fidika et al., 2013); l'ipotesi per questo studio è che emerga un certo grado di stress, ansia e depressione paterna nei confronti della malattia, coerentemente con gli studi di Gunduz et al. (2015) e Morawska et al. (2018) che mettono in luce le difficoltà che possono emergere, anche a livello psicologico, nella gestione di una malattia da parte dei genitori.

Un altro obiettivo di questo studio riguarda l'esaminare il coinvolgimento percepito dai padri nei confronti della malattia, andando ad indagare nello specifico il loro punto di vista con domande create ad hoc. Essendo la letteratura su questo argomento molto scarsa, le ipotesi su questo punto dello studio non possono essere ben definite; per questo motivo l'analisi di questo punto risulta essere maggiormente esplorativa. In ogni caso, studi su altre popolazioni cliniche indicano che un maggior coinvolgimento paterno sia importante per l'adattamento materno: nelle famiglie di pazienti con diabete tipo 1 il coinvolgimento paterno era correlato a uno stress materno inferiore, oltre che a migliori risultati psicologici e comportamentali nei bambini (Wysocki & Gavin, 2006). L'ipotesi è che anche per quanto riguarda la fenilchetonuria, si possa pensare che i padri svolgono un ruolo importante nell'influenzare l'ansia, l'intolleranza all'incertezza e la qualità di vita del bambino, ed è plausibile che lo stress paterno e gli stati ansiogeni-depressivi possano svolgere un ruolo importante nella capacità dei padri di essere coinvolti nella gestione della malattia. Nella review sistematica di Spurr et al. (2023) gli studi esaminati hanno messo in luce una percezione di coinvolgimento da parte dei padri inferiore rispetto alle madri, e che per questo possano esprimere dubbi, sensi di colpa e altri aspetti negativi. L'ipotesi per questo punto è che possano esserci sentimenti negativi da parte dei padri, legati a un minor coinvolgimento percepito.

Un ulteriore obiettivo è stato quello di indagare eventuali differenze tra pazienti, e i loro padri, che devono seguire una terapia dietetica e pazienti che invece non sono sottoposti a tale terapia. In questo senso, è stato dimostrato che forme più

gravi della malattia avessero un maggior impatto sulla vita di tutti i giorni, proprio a causa della tipologia di trattamento richiesto (Jahangiri et al., 2024); è appunto la dieta restrittiva una delle fonti di stress maggiore nei bambini con PKU e nei loro genitori (Bosch, et al., 2015; Borghi et al., 2018). L'ipotesi è che anche in questo studio si evidenzi un maggiore impatto della malattia nei pazienti che seguono una terapia dietetica e nei loro padri.

Un altro obiettivo della nostra ricerca è stato quello di indagare se il controllo della malattia fosse associato alle variabili psicologiche di bambini e padri. Uno studio di Morawska et al. (2018), ha evidenziato che i valori di Phe nel sangue correlano con l'ansia genitoriale oltre che con maggiori livelli di stress nei genitori. Negli studi di Bosch, et al. (2015) è stato poi sottolineato che la preoccupazione per la malattia, per gli spot e per la dieta, sono fattori che vanno ad influenzare anche il paziente stesso. L'ipotesi è che il controllo della malattia possa essere associato al benessere psicologico dei bambini e dei loro padri. Inoltre, abbiamo anche indagato in modo esplorativo quali fattori psicologici di bambini e padri fossero collegati all'engagement paterno, con l'obiettivo di indagare in modo più approfondito le componenti che sono maggiormente legate al coinvolgimento paterno, poiché è un campo ancora inesplorato in letteratura.

Infine, abbiamo voluto indagare quali componenti psicologiche dei padri e dei bambini, oltre che componenti mediche della malattia, potessero predire la qualità di vita del bambino. In letteratura si è evidenziato che la qualità di vita dei bambini è influenzata dall'ansia per la concentrazione di fenilalanina nel sangue (MacDonald et al., 2010), oltre che ai livelli di stress genitoriale (Morawska et al., 2018). L'ipotesi è quindi che la qualità della vita di un bambino con la fenilchetonuria possa essere influenzata anche dai fattori clinici legati alla malattia nonché all'impatto psicologico che esercita sia sul piccolo paziente affetto, che sui padri.

### **3.2 Metodo**

Sono stati invitati a partecipare i pazienti affetti da Fenilchetonuria seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Metaboliche ed Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera di Padova e i loro papà. I criteri di inclusione erano:

diagnosi di Fenilchetonuria mediante screening alla nascita, ed età compresa tra i 6 e i 12 anni. I criteri di esclusione, invece, erano: importanti deficit intellettivi e difficoltà di comprensione della lingua.

I partecipanti sono stati coinvolti nello studio sia in presenza, in occasione delle visite ambulatoriali, sia tramite e-mail. Coloro che hanno acconsentito a prendere parte allo studio via e-mail hanno risposto ai questionari online, a cui si è dato l'accesso solo dopo aver ottenuto la firma per il consenso da parte di entrambi i genitori. Gli altri partecipanti hanno compilato i questionari in forma cartacea durante la visita di routine del figlio presso il centro di Pediatria di Padova. Le risposte di questi bambini e dei loro padri sono state successivamente informatizzate; mentre il consenso informato è stato dato e compilato anch'esso in forma cartacea durante gli ambulatori.

In totale i bambini con fenilchetonuria e i papà reclutabili erano 48, ad alcuni di loro (N=6) è stato chiesto di partecipare durante le visite ambulatoriali presso il reparto di Malattie Metaboliche Ereditarie, mentre gli altri sono stati contattati tramite e-mail.

#### *Caratteristiche dei partecipanti*

In totale sono stati arruolati 28 bambini di età compresa tra i 6 ed i 12 anni (M = 9.7, SD = 2.1), mentre, il campione dei padri si compone di 30 soggetti di età compresa tra i 32 ed i 72 anni (M = 45.5, SD = 7.8). Nel campione dei pazienti, i bambini maschi sono 17 (57%) mentre 13 sono soggetti femminili (43%); di questi il 33.3% ha una forma classica della malattia, il 20% ha una forma BH4 responsiva, mentre il 46.7% è composto da pazienti con una iperfenilalaninemia. In generale la media della fenilalanina di questi pazienti nell'ultimo anno è stata di 259.607  $\mu\text{mol/L}$  (ds= 80,3771) e la tirosina media di 74.803  $\mu\text{mol/L}$  (ds= 18,6157). L'86% di essi ha un livello di Phe media dell'ultimo anno adeguato ai parametri delle linee guida europee, che per i bambini di età inferiore a 12 anni è 360  $\mu\text{mol/L}$  (Van Wegberg et al., 2017). Il restante 13.8% invece, nell'ultimo anno ha avuto valori al di sopra del range stabilito dalle linee guida. Il 43% dei bambini

segue una terapia dietetica, mentre il 57% non segue al momento la terapia dietetica.

Il campione dei padri è composto, nella quasi totalità dei casi (86.7%), da genitori di etnia caucasica. La maggior parte dei padri ha un diploma di Istituto superiore (56.7%), mentre l'occupazione più frequente è l'attività di operaio (23.3%), seguita da quella di impiegato (16.6%) e imprenditore (13.3%). La maggior parte dei padri (86.7%) riporta di essere sposato, il 10% sono conviventi e il 3% risulta divorziato. La maggior parte delle famiglie sono composte da uno o più figli oltre quello con fenilchetonuria (86.7%), ma solo nel 13.3% dei casi sono presenti altri fratelli affetti da fenilchetonuria.

### **3.2.1 Strumenti**

#### *Informazioni demografiche generali*

Le informazioni sociodemografiche e mediche riguardanti i padri e i bambini sono state raccolte attraverso un questionario creato ad hoc per lo studio, compilato dai padri. Sono state chieste le seguenti informazioni: età e genere del figlio, età del padre, etnia, occupazione, titolo di studio e stato coniugale. È stato anche chiesto se il figlio affetto da fenilchetonuria avesse altri fratelli e se questi avessero anch'essi la PKU, e se il bambino avesse altre malattie.

#### *Indici biochimici: Livelli di Phe, Tyr*

Le informazioni relative alla malattia (valori di Phe e Tyr, forma della malattia) sono state ricavate, sempre previo consenso informato, dalla storia clinica del paziente, disponibile presso il reparto di Malattie Metaboliche ed Ereditarie.

I livelli di Phe e Tyr sono stati misurati attraverso spot di sangue inviati dai genitori da casa o livelli plasmatici di Phe e Tyr nel sangue raccolti attraverso prelievo di sangue in occasione delle visite ambulatoriali. Sono stati presi in considerazione i valori raccolti durante l'ultimo anno, calcolando una media dei valori annuali del paziente.

#### **3.2.1.1 Bambini**

### *Qualità di vita*

Per valutare il livello di qualità di vita dei bambini affetti da Fenilchetonuria è stato utilizzato un questionario specifico per la malattia del paziente.

Il questionario che è stato utilizzato è il *Phenylketonuria Impact and Treatment Quality of Life Questionnaire* (PKU-QOL) nella versione per i bambini (Regnault et al. 2015). Questo strumento è composto da 40 item, suddivisi in quattro moduli: sintomi di PKU, PKU in generale, somministrazione di integratori proteici privi di Phe e restrizione giornaliera della dieta.

Le risposte vengono fornite su una scala Likert a 5 punti, lo scoring viene calcolato sommando i punteggi delle risposte e dividendo per il numero di item a cui è stata data la risposta. Il questionario deve essere completato per almeno il 70%, altrimenti risulta non valido. I valori che si ottengono nei domini sono compresi tra 0 e 100, quelli inferiori a 25 indicano un impatto lieve della malattia sulla qualità di vita del bambino, tra 25 e 50 l'impatto risulta moderato, tra 50 e 75 è medio, mentre i valori oltre al 75 denotano un impatto severo (Regnault et al. 2015).

### *Illness Anxiety*

È stata valutata nel bambino anche la percezione di minaccia della malattia sulla propria vita, tramite il questionario Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ) (Broadbent et al., 2006). Si tratta di un questionario creato e utilizzato in contesti ospedalieri, in particolare nelle malattie croniche. Questo questionario è stato ideato per far fronte alla mancanza di uno strumento specifico per investigare il costrutto di ansia per la propria condizione di salute, in contesti complessi come quello ospedaliero. Il Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ) è composto da 9 item a scala Likert da 0 a 10. È composto da tre scale: rappresentazione cognitiva della malattia, di cui fanno parte cinque item, rappresentazione emotiva della malattia, composta da due item e un item che corrisponde alla scala della comprensione della malattia. L'ultimo item del questionario riguarda la causa percepita della malattia, in cui i rispondenti elencano i tre fattori causali più importanti della loro malattia. Questo questionario ad oggi non è validato in Italia.

### *Intolleranza all'incertezza*

Per indagare l'intolleranza all'incertezza, cioè la difficoltà di una persona di tollerare situazioni incerte o ambigue, è stata utilizzata la scala *Intolerance of Uncertainty Scale-12* (IUS-12), che va ad indagare nello specifico due componenti principali: l'intolleranza prospettica dell'incertezza e l'intolleranza inibitoria dell'incertezza. La prima riguarda la necessità di cercare informazioni su una situazione incerta, avvertita come minacciosa, poiché questo vissuto risulta intollerabile (Bottesi et al. 2015). La seconda scala, invece, consiste nella strategia dell'evitamento, che "blocca" l'individuo in una incapacità di agire, procrastinando la decisione. Alla base c'è una mancanza di senso di efficacia che si traduce in un'ansia incontrollabile (Bottesi et al.2015).

La scala IUS-12 è una versione ridotta dello strumento IUS-27, rivisitata per misurare in modo più specifico il costrutto dell'intolleranza all'incertezza. La versione ridotta è composta da 12 item, le risposte sono fornite su scala Likert a 5 punti (da 1= "per niente d'accordo" a 5= "completamente d'accordo"). Dai primi sette item si ricava il livello di intolleranza all'incertezza prospettica, mentre gli ultimi 5 item indagano il grado di intolleranza inibitoria (Bottesi et al., 2015).

#### **3.2.1.2 Padri**

##### *Engagement*

Per valutare il coinvolgimento paterno si è scelto di creare cinque domande a risposta aperta a cui si è chiesto ai papà di rispondere in modo libero; successivamente, alla stessa domanda, è stato chiesto di rispondere in modo quantitativo su una scala likert da 1 a 10, dove punteggi più bassi rappresentano un minor accordo, mentre quelli più alti un maggior accordo con la domanda. Tali domande sono state create ad hoc per questo studio con la collaborazione di clinici esperti, in modo da poter indagare in modo specifico alcune componenti importanti che riguardasse l'engagement dei padri nella gestione della PKU del figlio. In particolare, si volevano indagare 5 fattori in particolare: il controllo, la figura di riferimento, la gestione della quotidianità, il livello di informazione e la percezione di responsabilità.

1. *Sente di avere il controllo su quello che succede nella vita di Suo/a figlio/a in relazione alla malattia?*
2. *Sente di essere una figura di riferimento per Suo/a figlio/a nei riguardi della malattia?*
3. *Sente di contribuire attivamente alla gestione della malattia di Suo/a figlio/a?*
4. *Sente di essere adeguatamente informato per quanto riguarda la malattia di Suo/a figlio/a?*
5. *Si sente in qualche modo responsabile per la malattia di Suo/a figlio/a?*

### *Stress genitoriale*

Per indagare lo stress nei padri è stato usato il Parenting Stress Index Short Form (PSI-SF) nella sua versione ridotta (Abidin, R. 1995). Il PSI-SF è un questionario self-report che conta 36 item e va ad indagare l'entità dello stress nella relazione tra genitore e bambino.

Il PSI-SF è suddiviso in 3 sottoscale: "Stress genitoriale" che indaga il livello di disagio, che un genitore prova nello svolgere la propria funzione di parenting, tale stress dipende principalmente dalle caratteristiche personali del genitore, che predispone a delle modalità con il quale svolge la sua funzione genitoriale, "Interazione disfunzionale genitore-figlio", si basa sulle aspettative che il genitore si è costruito del proprio figlio e di conseguenza della scarsa gratificazione all'interno della relazione. "Bambino difficile": si basa sulle caratteristiche temperamentali o comportamentali del bambino, che possono causare problemi e tensioni nella gestione pratica del figlio stesso, elevati punteggi possono indicare difficoltà comportamentali del bambino. In aggiunta a queste scale ci sono alcuni item di controllo che indicano la volontà del genitore di mostrare un'immagine adeguata di sé stesso e della relazione con il figlio, creando la scala di "Risposta difensiva" (Haskett et al., 2006).

Il PSI-SF utilizza una scala Likert a 5 punti, il punteggio totale si ottiene sommando i punteggi di tutte le scale: un punteggio maggiore corrisponde a più stress genitoriale, interazioni disfunzionali e una difficoltà nella gestione del bambino. (Guarino et al., 2016).

## *Depressione*

Per misurare la depressione nei padri è stato utilizzato il Patient Health Questionnaire (PHQ-9), una scala self-report a 9 item che va ad individuare una possibile sintomatologia depressiva nel soggetto (Rizzo et al. 2000). I punteggi sono dati su scala Likert e vanno da 0 a 4, nel complesso gli item vanno a valutare le possibili manifestazioni depressive, quali difficoltà nell'addormentamento, scarso interesse generale, stanchezza, umore deflesso, diminuzione dell'appetito, scarsa autostima, lentezza di movimenti e pensieri di morte. Dopo i nove item è presente anche un decimo item, escluso dalla somma dei punteggi, che determina in modo più specifico il livello di compromissione che la sintomatologia depressiva può portare nello svolgimento delle attività quotidiane. Il punteggio di 10 è considerato il cut-off clinico per una depressione, i punteggi al di sopra di 20 vengono classificati come depressione severa. In questo studio è stata utilizzata la versione italiana del questionario (Kroenke et al. 2016).

## *Ansia*

Per valutare l'ansia nei padri è stato utilizzato il Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7), un questionario self-report utilizzato per identificare il disturbo d'ansia generalizzato e altri disturbi correlati. È una delle poche misure specificamente legate ai criteri del DSM, è costituito da 7 item valutati su scala Likert da 0 a 4, in base ai punteggi dati si possono differenziare tre livelli di gravità: ansia lieve ( $\geq 5$ ), ansia moderata ( $\geq 10$ ), ansia severa ( $\geq 15$ ) (Lowe et al., 2008).

### **3.3 Analisi statistiche**

Dopo un'iniziale preparazione dei dati, si è proceduto con l'effettuazione delle analisi statistiche utilizzando il programma SPSS (Berk et al., 1978).

Nel primo punto delle analisi sono state calcolate le percentuali dei punteggi in fascia clinica o non clinica di ciascun questionario somministrato ai bambini e ai loro padri che prevedesse l'individuazione di un punteggio cut off nello scoring, al fine di indagare le risposte che rientravano nella normalità e quali invece risultassero risposte cliniche. Nello specifico, l'analisi è stata effettuata nei

bambini sui questionari PKU-QOL, mentre per i genitori sono stati analizzati il PSI, PHQ-9 e il GAD-7.

Come secondo punto è stato analizzato l'engagement paterno, utilizzando le risposte fornite dai padri alle domande create ad hoc per lo studio. Nella prima parte quantitativa sono stati descritti i valori medi delle risposte numeriche dei padri; mentre nella seconda parte quantitativa, sono state esposte alcune risposte salienti per ciascuna domanda presentata. Tale punto mirava ad approfondire sia da un punto di vista quantitativo che qualitativo l'engagement paterno, una variabile psicologica per il quale non sono presenti studi in letteratura su questo campione clinico.

Nel terzo punto delle analisi sono stati effettuati dei confronti sulle variabili psicologiche di bambini e padri quali la qualità di vita, l'ansia per la malattia, l'intolleranza all'incertezza, la depressione, l'ansia genitoriale, lo stress e il coinvolgimento paterno tra i pazienti che svolgono una terapia dietetica e ii pazienti che invece non devono seguire tale trattamento per la malattia. Data la ristretta numerosità dei gruppi, si è utilizzato il test non parametrico U di Mann-Whitney per campioni indipendenti.

Per il quarto obiettivo della nostra ricerca abbiamo indagato la relazione tra variabili psicologiche dei padri e le variabili mediche del bambino attraverso l'utilizzo di correlazioni non parametriche di Spearman. La forza delle correlazioni è stata categorizzata nel seguente modo: fino a  $\pm 0.3$  debole correlazione, tra  $\pm 0.3$  e  $\pm 0.7$  moderata correlazione,  $\pm 0.7$  forte correlazione,  $\pm 1$  perfetta correlazione.

L'ultimo punto del nostro studio mirava ad indagare i possibili predittori della qualità di vita del bambino. Si è deciso di procedere con un metodo a step, individuando tre possibili predittori, coerentemente con la numerosità campionaria del nostro studio, sulla base della forza delle correlazioni preliminari svolte precedentemente. Inoltre, la creazione del nostro modello di regressione lineare, dal punto di vista teorico, mirava ad inserire come possibili predittori sia variabili mediche riguardanti la malattia sia variabili psicologiche dei padri. È stato svolto un test per controllare la multicollinearità.

Il livello di significatività è stato fissato a  $p < .05$  per tutte le analisi.

### 3.4 Risultati

#### 3.4.1 Percentuali di risposte in fascia clinica o non clinica delle dimensioni psicologiche di bambini e padri.

<b>DIMENSIONE PSICOLOGICA</b>	<b>VARIABILE</b>	<b>LIVELLO</b>	<b>N (%)</b>
<b>Qualità di vita del bambino</b>	PKUQoI TOT	Impatto lieve	11 (39.3%)
		Impatto moderato	16 (57.1%)
		Impatto medio	1 (3.6%)
		Impatto elevato	0 (0%)
	PKUQoI dieta e integratori	Impatto lieve	5 (38.5%)
		Impatto moderato	7 (53.8%)
		Impatto medio	1 (7.7%)
		Impatto elevato	0 (0%)
	PKUQoI la vita di tutti i giorni	Impatto lieve	23 (82.1%)
		Impatto moderato	4 (14.3%)
		Impatto medio	1 (3.6%)
		Impatto elevato	0 (0%)
	PKUQoI la tua salute	Impatto lieve	16 (57.1%)
Impatto moderato		10 (35.7%)	

		Impatto medio	2 (7.1%)
		Impatto elevato	0 (0%)
	PKUQoI come ti fa sentire in generale	Impatto lieve	9 (32.1%)
		Impatto moderato	19 (67.9%)
		Impatto medio	0 (0%)
		Impatto elevato	0 (0%)

*Tabella 1:* percentuali di risposte in fascia clinica o non clinica delle dimensioni psicologiche di bambini.

L'impatto sulla qualità di vita nei bambini con la fenilchetonuria risulta essere lieve per il 39.3% dei soggetti, più della metà sperimenta un impatto moderato (57.1%), mentre il (3.6%) mostra un impatto medio nella QoI totale.

Per quanto riguarda la scala *Dieta e integratori*, la maggior parte dei partecipanti indica un impatto moderato nel seguire la loro dieta e nell'assunzione degli integratori, mentre il 7.7% riporta un impatto medio. La scala *La vita di tutti i giorni* riporta un 82.1% di impatto lieve, quattro soggetti riportano un impatto moderato e solamente uno rientra nell'impatto medio. Nella scala *La tua salute* più della metà dei soggetti riporta un impatto lieve, ma una buona parte (35.7%) riporta un impatto moderato, mentre 2 soggetti riferiscono un impatto medio. La scala *Come ti fa sentire in generale* rileva un impatto moderato nel 67.9% dei soggetti, i restanti riportano un impatto lieve.

DIMENSIONE PSICOLOGICA	VARIABILE	LIVELLO	N (%)
<b>Stress genitoriale</b>	PSI Stress TOT	Nella norma	30 (100%)
		Clinico	0 (0%)

	PSI Distress Genitoriale	Nella norma	29 (96.7%)
		Clinico	1 (3.3%)
	PSI interazione disfunzionale genitore-bambino	Nella norma	29 (96.7%)
		Clinico	1 (3.3%)
	PSI bambino difficile	Nella norma	30 (100%)
		Clinico	0 (0%)
<b>Ansia</b>	GAD-7	Nella norma	27 (90%)
		Clinico	3 (10%)
<b>Depressione</b>	PHQ-9	Nella norma	27 (90%)
		Clinico	3 (10%)

*Tabella 2:* percentuali di risposte in fascia clinica o non clinica delle dimensioni psicologiche dei padri.

Nella Tabella 2 sono invece esposte le percentuali di risposte padri, in particolare sull'impatto della gestione della malattia sullo stress, l'ansia e sintomi depressivi esperiti dal genitore. Lo stress genitoriale percepito dai genitori risulta essere in generale nella norma, risultati simili nelle scale, dove prevalgono risposte non cliniche.

Per quanto riguarda l'ansia e la depressione, i risultati indicano un livello globalmente adeguato per la maggior parte dei padri, nonostante sia stato evidenziato un 10% di risposte in fascia clinica.

### **3.4.2 Engagement paterno**

<b>DIMENSIONE PSICOLOGICA</b>	<b>VARIABILE</b>	<b>Media (deviazione standard)</b>	<b>N Range di risposta 1-5 (%)</b>	<b>N Range di risposta 6-10 (%)</b>
<b>Engagement paterno</b>	Engagement controllo	7.37 (2.76)	7 (23.3%)	23 (76.7%)
	Engagement figura di riferimento	7.77 (2.38)	6 (20%)	24 (80%)
	Engagement gestione della malattia	7.53 (2.40)	7 (23.3%)	23 (76.7%)
	Engagement informazione	7.70 (2.00)	5 (16.7%)	25 (83.3%)
	Engagement responsabilità	4.37 (3.51)	20 (66.7%)	10 (33.3%)

*Tabella 3: percentuali delle risposte dell'engagement paterno.*

I dati che emergono dalle risposte quantitative sono sostanzialmente coerenti tra di loro: emerge in generale un buon engagement percepito, con il valore più alto in *engagement figura di riferimento* ( $m= 7.77$ ), mentre un coinvolgimento inferiore risulta percepito dai padri in *engagement responsabilità* ( $m= 4.37$ ).

*Sente di avere il controllo su quello che succede nella vita di Suo/a figlio/a in relazione alla malattia?*

A questa domanda, il punteggio dei padri è stato in media 7.37 ( $ds= 2.76$ ).

Dal punto di vista qualitativo, le risposte evidenziano che i padri hanno una buona percezione di controllo sulla malattia del figlio, con molti che sostengono sentirsi sicuri fintanto che il proprio figlio segue la dieta e sta bene. La maggior parte dei padri risponde infatti “sì” a questa domanda, e altri aggiungono “abbastanza per essere tranquilli”, quello che emerge dalle risposte è un tentativo da parte dei padri di mantenere il controllo per permettere al proprio figlio di vivere una vita “normale”. Nonostante ciò, alcuni padri riferiscono di non sentire di avere il controllo ma di affidarsi alla responsabilità del/della proprio/a figlio/a per essere

tranquilla. Un padre ha poi risposto “Ho paura di perdere il controllo, soprattutto dal lato amministrativo della malattia”, che riporta una difficoltà nella gestione di tutto ciò che comporta la malattia.

*Sente di essere una figura di riferimento per Suo/a figlio/a nei riguardi della malattia?*

Nella domanda seguente, la media dei punteggi è stata 7.77 (ds= 2.38).

Nella parte qualitativa è emerso una percezione positiva dei padri nel sentirsi una figura di riferimento per il/la proprio/a figlio/a, con un ruolo però più “morale” rispetto a quello pratico che invece viene assunto dalle madri: “La mamma è quella che si impegna di più”, “Più mia moglie”. In un altro caso invece, un soggetto ha specificato “sì, penso di essere un riferimento insieme a mia moglie nel seguirlo quotidianamente”.

*Sente di contribuire attivamente alla gestione della malattia di Suo/a figlio/a?*

In questa domanda la media del punteggio è stata di 7.53 (ds= 2.40).

Nelle risposte qualitative i padri hanno scritto prevalentemente “sì contribuisco attivamente”, “mi impegno sempre”, aggiungendo anche esempi di atteggiamenti quotidiani. Alcuni papà, invece, sono risultati più incerti: “abbastanza, anche se si occupa di tutto mia moglie” oppure “mia moglie contribuisce molto più di me nelle questioni ordinarie”.

*Sente di essere adeguatamente informato per quanto riguarda la malattia e le terapie di Suo/a figlio/a?*

Questa domanda ha ottenuto il punteggio medio di 7.70 (ds= 2.00).

I padri, nella maggior parte dei casi hanno risposto di sentirsi “adeguatamente informati” ma allo stesso tempo di sentirsi “poco seguiti” dai medici e dai professionisti che hanno in carico il/la proprio/a figlio/a. Un altro papà sostiene di sentirsi abbastanza informato nonostante “mi sento meno informato sull'evoluzione e sulla gestione in età adolescenziale e adulta”. Si evince quindi un certo grado di preoccupazione per il possibile sviluppo della malattia del/della proprio/a figlio/a.

*Si sente in qualche modo responsabile per la malattia di Suo/a figlio/a?*

L'ultima domanda riguardava il senso di responsabilità che un padre si può sentire addosso a causa della componente genetica che la fenilchetonuria ha.

A questa domanda la media del punteggio è stata di 4.37 (ds= 3.51).

Dal punto di vista qualitativo le risposte sono state contrastanti: alcuni hanno risposto "no", mentre altri "sì moltissimo". In particolare, un padre ha risposto "mi sento responsabile nel senso che comunque porta il mio patrimonio genetico e in qualche modo posso aver contribuito a trasmettergli la malattia. Tuttavia, mi sento sereno poiché non poterlo sapere e averlo avuto è un dono grandissimo". Al contrario altri hanno risposto di sentirsi solo in parte responsabili poiché consapevoli che alcune cose possono capitare, e che più che sentirsi responsabili per la malattia, sentono di avere la responsabilità nell'accudimento del/della proprio/a figlio/a.

### **3.4.3 Confronto sulle variabili psicologiche dei bambini e padri che seguono una terapia dietetica o non seguono una terapia dietetica.**

<b>BAMBINI</b>	<b>Dieta (rango medio)</b>	<b>No Dieta (rango medio)</b>	<b>p-value</b>
PKUQol TOT	20.67	9.88	<b>.000</b>
PKUQol la tua salute	19.54	10.72	<b>.004</b>
PKUQol dieta e integratori	9.0	2.0	<b>.005</b>
PKUQol la vita di tutti i giorni	16.79	12.78	.205
PKUQol come ti fa sentire in generale	18.42	11.56	<b>.029</b>

IPQ comprensione della malattia	16.38	13.09	.302
IPQ rappresentazione cognitiva	14.92	14.19	.837
IPQ rappresentazione emotiva	18.21	11.72	<b>.037</b>
IUS TOT	19.25	10.94	<b>.007</b>
IUS scala prospettica	19.17	11.0	<b>.008</b>
IUS scala inibitoria	19.17	11.0	<b>.008</b>

*Tabella 4:* confronto tra terapia dietetica e non nei questionari dei bambini.

Per quanto riguarda la qualità di vita emergono differenze significative nel punteggio totale ( $p < .001$ ), e nelle scale *La tua salute* ( $p < .004$ ), *dieta e integratori* ( $p < .005$ ), *come ti fa sentire in generale* ( $p < .029$ ), con un maggiore impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti che seguono una terapia dietetica. Dai risultati dell'illness anxiety, è emersa una differenza nella rappresentazione emotiva della malattia, con i bambini che seguono una dieta per la PKU che hanno riportato un punteggio maggiore ( $p < .037$ ). Anche nel punteggio dell'intolleranza all'incertezza, sia totale ( $p < .007$ ) che in entrambe le scale ( $p_{\text{prosp}} < .008$ ;  $p_{\text{inib}} < .008$ ) sono state rilevate differenze significative tra i gruppi, con punteggi maggiori per i pazienti che seguono una dieta.

<b>PADRI</b>	<b>Dieta (rango medio)</b>	<b>No Dieta (rango medio)</b>	<b>p-value</b>
PSI TOT	19.19	12.68	<b>.043</b>
PSI distress genitoriale	18.35	13.32	.123

PSI interazione disfunzionale genitore-bambino	19.27	12.62	<b>.039</b>
PSI bambino difficile	20.15	11.94	<b>.010</b>
GAD ansia genitoriale	16.69	14.59	.536
PHQ depressione genitoriale	15.50	15.50	1.000
Engagement TOT	12.38	17.88	.094
Engagement controllo	12.12	18.09	.065
Engagement figura di riferimento	12.31	17.94	.086
Engagement gestione della malattia	13.58	16.97	.300
Engagement informazione	12.92	17.47	.170
Engagement responsabile	15.77	15.29	.902

Tabella 5: confronto tra terapia dietetica e non nei questionari dei padri.

I risultati dei padri evidenziano una differenza rilevante nella scala sullo stress genitoriale ( $p < .043$ ), mentre negli altri costrutti sembrano non esserci dati clinicamente significativi. Nello specifico, nelle scale *interazione disfunzionale genitore-bambino* ( $p < .039$ ) e di *bambino difficile* ( $p < .010$ ). Questi risultati denotano una disparità tra padri di figli che svolgono una terapia dietetica e padri di figli che non seguono la dieta a proteica.

### 3.4.4 Correlazioni

Nella tabella che segue sono riportate le correlazioni effettuate tra i valori medi dell'ultimo anno di fenilalanina nel sangue e le variabili psicologiche che sono risultate significative.

		<b>Correlazioni</b>
PKUQol tot	Phe media	<b>(<math>r = .412</math>; <math>p = .033</math>)</b>
Engagement controllo	Phe media	<b>(<math>r = -.383</math>; <math>p = .040</math>)</b>

Tabella 6: correlazioni significative tra la Phe media e le variabili psicologiche del padre e del bambino.

È emersa una moderata correlazione positiva tra la fenilalanina media e la qualità di vita nei bambini ( $r = .412$ ). Si evidenzia, invece, una correlazione moderata negativa tra il valore di fenilalanina e l'engagement paterno, in particolare nella componente del controllo percepito dai padri sulla malattia del figlio ( $r = -.383$ ).

	Engagement TOT	Engagement controllo	Engagement figura di riferimento	Engagement gestione della malattia	Engagement informazione	Engagement responsabile
IUS	<b><math>r = -.461</math></b> $p = .014$	$r = -.223$ $p = .253$	<b><math>r = -.456</math></b> $p = .015$	$r = -.280$ $p = .149$	<b><math>r = -.377</math></b> $p = .048$	$r = -.172$ $p = .382$
PKU-Qol	<b><math>r = -.479</math></b> $p = .010$	<b><math>r = -.417</math></b> $p = .027$	<b><math>r = -.493</math></b> $p = .008$	<b><math>r = -.429</math></b> $p = .023$	<b><math>r = -.389</math></b> $p = .041$	$r = -.128$ $p = .517$
PSI	<b><math>r = -.490</math></b> $p = .006$	<b><math>r = -.440</math></b> $p = .015$	<b><math>r = -.470</math></b> $p = .009$	<b><math>r = -.505</math></b> $p = .004$	$r = -.317$ $p = .088$	$r = -.016$ $p = .934$
GAD	$r = -.328$ $p = .077$	$r = -.355$ $p = .054$	$r = -.357$ $p = .053$	<b><math>r = -.431</math></b> $p = .018$	$r = -.051$ $p = .791$	$r = .108$ $p = .570$
PHQ	$r = -.303$ $p = .104$	$r = -.212$ $p = .260$	<b><math>r = -.384</math></b> $p = .036$	<b><math>r = -.566</math></b> $p = .001$	$r = -.005$ $p = .979$	$r = .166$ $p = .381$

IPQ comprensione della malattia	$r = .149$ $p = .450$	$r = -.020$ $p = .918$	$r = -.002$ $p = .993$	$r = .132$ $p = .504$	$r = .165$ $p = .403$	$r = .209$ $p = .286$
IPQ rappresentazione cognitiva	<b><math>r = -.381</math></b> $p = .045$	$r = -.247$ $p = .206$	$r = -.278$ $p = .151$	$r = -.232$ $p = .235$	$r = -.354$ $p = .065$	$r = .132$ $p = .504$
IPQ rappresentazione emotiva	$r = -.347$ $p = .070$	$r = -.197$ $p = .315$	<b><math>r = -.464</math></b> $p = .013$	<b><math>r = -.437</math></b> $p = .020$	$r = -.225$ $p = .251$	$r = .010$ $p = .958$

Tabella 7: correlazioni che evidenziano la presenza di associazioni tra l'engagement paterno e le variabili psicologiche dei bambini e dei padri ( $p < .05$ ).

L'*engagement totale* è risultato essere correlato negativamente in modo moderato con lo *stress genitoriale* ( $r = -.490$ ). Per quanto riguarda le variabili del bambino, sono emerse moderate correlazioni negative con la *qualità di vita* ( $r = -.479$ ) e l'*intolleranza all'incertezza* ( $r = -.461$ ).

Nello specifico, è stata riscontrata una moderata correlazione negativa nell'*engagement controllo* e la variabile paterna dello *stress genitoriale* ( $r = -.440$ ), mentre, nei bambini, è emersa una moderata correlazione negativa con la loro *qualità di vita* ( $r = -.417$ ). L'*engagement figura di riferimento* è correlata negativamente con molte variabili, di queste una moderata correlazione si è rilevata con la *qualità di vita* ( $r = -.493$ ) nei bambini e con lo *stress genitoriale* ( $r = -.470$ ) nei padri. La scala *engagement gestione della malattia* è correlata con una forza moderata in particolare con le variabili psicologiche paterne: la scala sulla *depressione* ( $r = -.566$ ) e lo *stress genitoriale* ( $r = -.505$ ). L'ultima correlazione moderatamente significativa è emersa tra l'*engagement informazione* e le variabili psicologiche del bambino: la *qualità di vita* ( $r = -.389$ ) e l'*intolleranza all'incertezza* ( $r = -.389$ ).

### 3.4.5 Regressioni

Dopo aver identificato le possibili variabili da inserire come potenziali predittori, è stato creato un modello di regressione lineare per verificare se tali predittori (valore medio di Phe del bambino, punteggio totale di stress genitoriale ed engagement paterno) potessero predire la qualità di vita del bambino.

<b>PKUQoI TOT</b>				
	<b>B</b>	<b>Std. β</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Intercept	17.227		1.424	.168
<b>Phe media</b>	.028	.194	1.314	.202
<b>PSI TOT</b>	.261	.463	2.877	<b>.009</b>
<b>Engagement TOT</b>	-.418	-.310	-1.976	.060
Model fit	F (3, 25) = 9.008			
	<b>p&lt;.001</b>			
Adj. R <sup>2</sup>	<b>.480</b>			

*Tabella 8:* regressione lineare tra phe media, stress genitoriale, engagement paterno e la qualità di vita del bambino.

I risultati mostrano che le variabili indipendenti predicono significativamente il punteggio totale del PKU QoL del bambino,  $F(3, 25) = 9.008$ ,  $p < .001$ , il che indica che il modello in esame è significativo. Inoltre, il valore Adjusted  $R^2 = .480$  indica che il modello spiega il 48,0% della varianza della variabile dipendente. In particolare, livelli più elevati di stress genitoriale predicono un impatto maggiore sulla qualità di vita del bambino; invece, il valore di Phe media e l'engagement paterno non sono predittori significativi.

### **3.5 Discussione**

La fenilchetonuria è una malattia complessa che, se non diagnosticata, altera significativamente lo sviluppo cognitivo e neurologico dei pazienti affetti. Inoltre, la PKU esercita un significativo impatto sul benessere psicologico e sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro genitori. La gestione della terapia per la PKU richiede un controllo rigoroso e costante, in particolare per chi deve seguire una dietoterapia, in quanto prevede l'adesione ad un regime alimentare ristretto che necessita di monitoraggio frequente. Questo studio si è proposto di esaminare il funzionamento psicologico dei bambini affetti da fenilchetonuria e dei loro padri, con l'obiettivo di comprendere le possibili ripercussioni della malattia sulla qualità

di vita del bambino e della sua famiglia. I bambini con PKU possono sviluppare ansia legata alla malattia o preoccupazioni riguardo al futuro, specialmente in relazione alle possibili complicanze derivanti da una gestione inadeguata della loro condizione. Allo stesso modo, anche i genitori affrontano alti livelli di stress, preoccupazioni quotidiane e difficoltà nel mantenere una dieta adeguata per il figlio.

Lo studio ha voluto approfondire aspetti psicologici poco esplorati in letteratura, concentrandosi sul ruolo dei padri nella gestione quotidiana della malattia e sull'impatto che questa responsabilità può avere sul loro benessere psicologico. I pochi studi esistenti sull'engagement genitoriale in contesti di malattie croniche sottolineano l'importanza del coinvolgimento di entrambi i genitori nel favorire il benessere psicologico del bambino (Phares et al., 2005), contribuendo anche a stemperare l'impatto della malattia sulla vita del proprio figlio. Questo studio ha quindi cercato di analizzare l'engagement dal punto di vista dei padri e di valutare se il loro coinvolgimento influenzi il benessere psicologico dei bambini affetti da fenilchetonuria.

Il primo obiettivo era valutare l'impatto della malattia sulla qualità di vita dei bambini, osservando le percentuali di risposta in fascia normale o clinica. Gli esiti hanno confermato la nostra ipotesi, in accordo con lo studio di MacDonald et al. (2010), secondo cui la fenilchetonuria ha un impatto moderato sulla vita dei bambini con questa patologia, ciò suggerisce, quindi, che i bambini con tale patologia riescano ad avere una vita sostanzialmente soddisfacente, con adeguati livelli di qualità di vita (Blackwell et al., 2019). Per quanto riguarda i padri, la letteratura ha ottenuto evidenze contrastanti, anche a causa di una più scarsa ricerca incentrata sulla figura genitoriale paterna. I risultati di questo studio non hanno evidenziato valori al di fuori della norma nei costrutti di stress genitoriale, ansia e depressione; tali risultati sono in accordo con lo studio di Fidika et al. (2013), secondo cui i genitori di bambini con la PKU non sono sottoposti a uno stress maggiore a causa della malattia, ma in contrasto con le ipotesi iniziali che assumevano un certo grado di compromissione psicologica dovuta alle difficoltà nella gestione della malattia, come riscontrato anche in altri studi precedenti (Gunduz et al., 2015; Morawska et al., 2018).

La disomogeneità dei risultati potrebbe derivare dal numero limitato di partecipanti allo studio, infatti, un campione ristretto riduce la possibilità di generalizzare le conclusioni a una popolazione più ampia, aumentando il rischio che i dati riflettano differenze individuali piuttosto che trend generali. Questo potrebbe aver portato a risultati meno coerenti. Un altro aspetto da tenere in considerazione, per spiegare i risultati ottenuti, è il sostegno ricevuto dalle famiglie da parte dell'équipe ospedaliera: la dedizione e la qualità del supporto offerto potrebbero aver influenzato il benessere psicologico e la gestione della malattia. Un supporto strutturato e costante permette alle famiglie di vivere con meno stress e ansia, utilizzare meglio le proprie risorse e adattarsi in modo costruttivo ai cambiamenti inevitabili dovuti all'andamento della malattia e al trattamento terapeutico.

Il secondo obiettivo di questo studio è stato analizzare nello specifico l'engagement paterno sia a livello quantitativo che qualitativo, per approfondire il punto di vista paterno. In linea con alcune ricerche condotte su altre malattie croniche, quali il diabete di tipo 1 (Spurr et al., 2023), si è potuto ipotizzare che i padri di bambini affetti da PKU potessero avere un basso engagement nella gestione della malattia, collegato a una tendenza ad assumersi meno responsabilità e di percepirsi meno coinvolti nella gestione della PKU del figlio. Dal punto di vista quantitativo sono emersi risultati generalmente contrastanti con l'ipotesi di partenza e con la letteratura, in quanto i padri hanno riportato livelli tendenzialmente buoni ( $m > 7$ , su una scala da 1 a 10) in quasi tutti gli aspetti dell'engagement, tranne nella componente *responsabilità*, che ha ottenuto un punteggio medio più basso rispetto alle altre componenti dell'engagement ( $m = 4.37$ ). In quest'ultima sezione è stato chiesto ai padri se si sentissero responsabili per la malattia del proprio figlio. È plausibile che, in questo caso, i padri si percepiscano meno coinvolti, poiché, pur essendo consapevoli che la malattia è di origine genetica e quindi trasmessa in parte da loro, riconoscono che non è qualcosa che possono controllare o decidere. Questa consapevolezza potrebbe averli portati a dare un punteggio più basso a questa specifica componente.

In un'analisi più approfondita, che univa la parte quantitativa con quella

qualitativa, alcune risposte nell'engagement paterno hanno mostrato una ampia variabilità di risposta tra i padri, mostrando alcune difficoltà nella gestione quotidiana, che sembrano minare la loro percezione di coinvolgimento. In particolare, nella componente *controllo*, alcuni padri (20%) hanno riferito poca sicurezza, soprattutto verso lo sviluppo futuro della malattia, e paura di perdere il controllo sulla gestione degli impegni legati alla patologia. Nelle domande “*Sente di essere una figura di riferimento per Suo/a figlio/a nei riguardi della malattia?*” e “*Sente di contribuire attivamente alla gestione della malattia di Suo/a figlio/a?*”, nonostante siano emersi punteggi di engagement mediamente alti, il 23% dei padri, nelle risposte qualitative, ha poi messo in dubbio il proprio sostegno pratico quotidiano, ritenendosi più utili a livello “morale” e nel 10% di queste risposte, i papà hanno mostrato di sentire il loro ruolo genitoriale come secondario nella gestione della malattia rispetto a quello delle madri, con un coinvolgimento maggiore da parte di queste ultime rispetto a loro. Appaiono evidenti le differenze tra i punteggi espressi dai padri nella scala da 1 a 10, e le risposte date da loro in modo qualitativo: i padri si percepiscono coinvolti ma il loro coinvolgimento è inferiore rispetto a quello delle madri, che risultano essere i punti di riferimento principali per l'organizzazione delle incombenze legate alla gestione della malattia. Il ruolo che i padri sentono di ricoprire è quello di “sostegno morale” nei confronti del partner e del figlio, per alleviare la tensione e lo stress. Queste risposte sono coerenti con gli studi sull'engagement genitoriale nelle malattie croniche, che vedono le madri come i principali caregiver di riferimento quando si tratta di gestire un figlio malato (Friedman et al., 2015); spesso i padri, invece, si percepiscono meno coinvolti, più insicuri e meno soddisfatti della propria vita a causa delle difficoltà nel conciliare la gestione della malattia con le responsabilità lavorative e personali (Seiffge-Krenke 2002; Haugstvedt et al., 2011). Nella componente di responsabilità, i padri hanno riportato di sentirsi scarsamente responsabili per la malattia del figlio, sostenendo che, nonostante la loro consapevolezza sulla loro responsabilità genetica sulla trasmissione della malattia, non si sentissero responsabili come “causa” della malattia, ma piuttosto della crescita e dell'accudimento dei loro figli. Altre risposte interessanti sono emerse dalla domanda sulla componente *informazione* nella quale il 10% dei

padri ha lamentato poca informazione da parte dei medici curanti, e una sensazione di non essere seguiti e sostenuti adeguatamente.

Queste evidenze mettono in luce la necessità di migliorare ulteriormente il sostegno pratico e psicologico dell'equipe ospedaliera di riferimento, con un'attenzione particolare al coinvolgimento di entrambi i genitori, che, in accordo con i risultati degli studi di Phares et al. (2005) e Wysocki & Gavin (2006), ha conseguenze molto positive, sia sui fattori comportamentali, come per l'aderenza al trattamento, sia a livello psicologico.

Il terzo punto dello studio mirava a esplorare differenze nel benessere psicologico tra pazienti che seguono una terapia basata sulla dieta e pazienti che seguono altre terapie, senza coinvolgimento della componente dietetica. I risultati hanno confermato le ipotesi, risultando in linea con gli studi di Jahangiri et al. (2024) e Bilginsoy et al. (2005); è emerso infatti che la necessità di seguire una dietoterapia impatta in modo sostanziale sia sul benessere psicologico dei figli che su quello dei padri. Questo risultato suggerisce, come descritto in letteratura, che seguire una dieta rigida e assumere regolarmente integratori sono i fattori più impattanti della malattia (MacDonald et al., 2010) e questo trova una conferma anche nei pazienti pediatrici, su cui finora si sono concentrati pochi studi. Alcuni studi hanno poi messo in evidenza il legame tra le difficoltà esperite nella gestione della terapia dietetica e livelli più alti di stress, ansia e sintomi depressivi nei genitori di questi bambini (Borghini et al., 2018). La nostra ricerca ha parzialmente concordato con tali risultati, in quanto sono emerse differenze nelle componenti di *stress genitoriale*, questo perché la gestione dell'alimentazione e in generale di una terapia basata sulla dieta, rappresenta uno dei fattori di stress più comuni nelle famiglie con bambini affetti da fenilchetonuria. Non sono emerse differenze nell'engagement, seppure nella componente legata al *controllo* si osserva una vicinanza al livello di significatività, ad indicare una difficoltà maggiore da parte dei padri a mantenere il controllo quando il figlio segue una terapia dietetica, piuttosto che un altro trattamento.

Inoltre, sono state analizzate le correlazioni tra la variabile medica dei livelli di fenilalanina e le componenti psicologiche di bambini e padri, al fine di

approfondire il legame tra il monitoraggio della malattia e il benessere psicologico. Coerentemente con la letteratura (MacDonald et al., 2010), sono emerse correlazioni tra il valore medio di fenilalanina nel sangue e la qualità di vita nei bambini. Tale risultato evidenzia il carico emotivo legato alla costante necessità di aderire al trattamento per mantenere sotto controllo i livelli di phe nel sangue. La gestione richiede numerosi sacrifici, a partire dalle restrizioni alimentari, dal monitoraggio continuo delle proteine da assumere nei pasti, dall'assunzione di integratori dal sapore sgradevole, dai frequenti spot di sangue, fino all'ansia per i risultati sui valori di phe e le visite mediche ripetute. Tutti questi elementi incidono sul benessere psicologico dei pazienti, inclusi i più piccoli, che possono risentire anche dello stress e delle difficoltà che i genitori affrontano nella gestione della malattia, con ulteriori ripercussioni sulla loro qualità di vita.

Dai risultati emerge anche una moderata correlazione negativa tra il valore di phe e l'engagement paterno, in particolare nella componente di *controllo* percepito dai padri sulla malattia del figlio. Questo risultato suggerisce che le due componenti possano influenzarsi reciprocamente: quando i livelli di phe nel sangue aumentano, i padri tendono a percepire un minore controllo sulla gestione della malattia, mentre un maggiore controllo percepito è associato a livelli di phe più bassi. Poiché il livello di fenilalanina nel sangue riflette l'aderenza al trattamento, è possibile ipotizzare che un maggiore coinvolgimento del padre possa favorire una migliore aderenza alla terapia, o viceversa, che una scarsa aderenza del figlio al trattamento coincida con un minore coinvolgimento paterno. Lo studio di Wysocki & Gavin, (2006) concorda con questo risultato, evidenziando una minor aderenza al trattamento nei pazienti con PKU, in corrispondenza di punteggi di coinvolgimento parentale bassi o moderati. Inoltre, è stato evidenziato come un minor livello di coinvolgimento è associato a un maggiore stress genitoriale, a un aumento dell'ansia legata alla rappresentazione cognitiva della malattia, a un disagio crescente dovuto all'incertezza sul futuro e a un impatto negativo sulla qualità della vita dei bambini. È probabile che un genitore con una bassa percezione di controllo percepisca la vita quotidiana come più stressante, soprattutto nelle famiglie con un membro affetto da PKU, dove la routine è spesso dominata dagli impegni legati alla

malattia. I risultati sottolineano inoltre l'influenza reciproca tra il coinvolgimento paterno e il benessere psicologico del bambino: un padre meno coinvolto è associato a un aumento dell'incertezza nel figlio riguardo al proprio futuro, influenzando anche la percezione che il bambino ha della malattia cronica che lo accompagnerà per tutta la vita. Questi fattori hanno un impatto significativo sulla qualità della vita di tali individui. Studi sull'engagement (Spurr et al., 2023) confermano che un maggiore coinvolgimento di entrambi i genitori promuove relazioni familiari più solide, riduce lo stress percepito nella coppia e migliora la qualità della vita del bambino affetto da malattia cronica (Morawska et al., 2018). Il rapporto tra genitore e figlio risulta quindi essere un elemento cruciale da considerare, poiché permette di sviluppare interventi specifici che possano migliorare la gestione della malattia, e migliorano anche la qualità della vita familiare, riducendo il rischio di problemi psicologici a lungo termine.

L'ultimo obiettivo di questo studio era analizzare i fattori medici e psicologici capaci di predire la qualità di vita del bambino. L'ipotesi, in linea con studi precedenti, era che la qualità della vita di un bambino con fenilchetonuria fosse significativamente influenzata dai fattori medici e psicologici del bambino e del padre (Morawska et al., 2018; MacDonald et al., 2010). I risultati hanno confermato questa ipotesi, evidenziando che la concentrazione media di phe, lo stress genitoriale e il coinvolgimento paterno sono predittori significativi della qualità della vita del bambino. Un livello più elevato di phe nel sangue è associato a un impatto negativo maggiore sulla qualità di vita del paziente, poiché potrebbe sviluppare un senso di fallimento per la mancata aderenza al trattamento e nutrire pensieri negativi riguardo alla malattia, che gli impedisce di sentirsi alla pari con gli altri bambini. Sebbene la componente medica abbia un impatto significativo, le variabili legate ai genitori sono ancora più determinanti: lo stress genitoriale ( $p = .009$ ) e il coinvolgimento paterno ( $p = .060$ ) emergono come i predittori più affidabili della qualità della vita del bambino. Come già evidenziato in precedenza, lo stress e l'engagement sono strettamente correlati e insieme influenzano il benessere psicologico del bambino. Un padre poco presente, con una gestione inadeguata della malattia e incapace di adottare strategie di coping efficaci per affrontare le difficoltà legate alla patologia, non riesce a fungere da

supporto per attenuare l'impatto negativo della malattia sul figlio, con il rischio di compromettere il suo benessere psicologico.

Sulla base di questi risultati, e in linea con gli studi precedenti, emerge chiaramente l'importanza di approfondire il ruolo del padre nell'equilibrio familiare delle famiglie con figli affetti da patologie croniche. I padri si rivelano risorse cruciali non solo per la gestione della malattia, ma anche per ridurre l'impatto che una condizione cronica può avere sulla qualità della vita del bambino.

### **3.5.1 Limiti e sviluppi futuri**

Alla luce dei risultati finora presentati, è opportuno sottolineare anche i limiti emersi in questa indagine, così da permettere una comprensione più completa dei dati raccolti e favorire lo sviluppo di eventuali studi futuri. Il limite principale di questo studio riguarda la dimensione del campione analizzato: il numero ridotto di partecipanti non consente di generalizzare i risultati all'intera popolazione di riferimento, incidendo sull'affidabilità delle conclusioni. In realtà, la grandezza dei campioni clinici di questo studio risulta essere in linea con quelli di molti altri studi in letteratura, ed è principalmente determinata dalla bassa incidenza della condizione medica da noi esaminata: la fenilchetonuria rientra infatti nelle malattie a incidenza rara. Legato a questo aspetto, un'ulteriore difficoltà è emersa nel contattare i padri, di cui spesso non si aveva un recapito telefonico o una e-mail a cui scrivere, poiché di norma era presente solo il contatto della madre. La fascia di età scelta per il campione dei bambini è stato un ulteriore ostacolo alla partecipazione, poiché alcuni genitori non hanno dato il loro consenso a causa dell'età considerata da loro troppo precoce. In futuro si potrebbe pensare di collaborare con altri centri ospedalieri presenti sul territorio nazionale, così da aumentare il reclutamento di un più ampio numero di pazienti e dei loro padri.

Un secondo limite riscontrabile nello studio è la mancanza di un gruppo di controllo composto da soggetti non affetti da PKU, che avrebbe consentito di valutare in maniera più accurata l'impatto che la fenilchetonuria può avere sulla vita dei pazienti che ne sono affetti e dai loro padri. In particolare, per quanto

concerne uno dei principali obiettivi di questo studio, cioè l'engagement, sarebbe interessante, in futuro, fare un confronto tra due gruppi clinici, prendendo spunto dagli studi sul diabete di tipo 1 (Spurr et al., 2023).

Un ulteriore limite di questa ricerca riguarda le diverse modalità di compilazione dei questionari. Alcuni sono stati completati in formato cartaceo durante le visite ambulatoriali, mentre altri sono stati compilati online, senza la possibilità di fornire chiarimenti ai partecipanti. Di conseguenza, risulta complesso determinare se, e in quale misura, questa differenza abbia influenzato le risposte dei soggetti coinvolti nello studio. In futuro sarebbe opportuno trovare una modalità comune che permetta di raggiungere più soggetti possibili, dando però anche la possibilità ai partecipanti di chiedere chiarimenti.

In questo studio sono stati impiegati prevalentemente questionari validati; tuttavia, in mancanza di uno strumento adeguato, si è optato per l'utilizzo di alcuni strumenti non ancora validati in Italia, come il Brief IPQ (Broadbent et al., 2006), scelto per esaminare il costrutto dell'ansia legata alla malattia. Questa decisione rappresenta un limite, poiché l'assenza di una validazione esterna potrebbe compromettere la generalizzabilità e l'interpretazione dei risultati. Inoltre, per esplorare il costrutto dell'engagement paterno, è stato adottato un approccio qualitativo tramite un questionario creato appositamente in collaborazione con un team di esperti, vista la scarsità di studi in letteratura e l'assenza di uno strumento validato ufficialmente. I pochi studi che finora hanno esaminato il coinvolgimento genitoriale hanno utilizzato principalmente metodi qualitativi (Katz & Krulik, 1999; Seiffge-Krenke, 2002), mentre quelli che hanno adottato metodi quantitativi (Wysocki & Gavin, 2006) hanno impiegato strumenti non specifici per il costrutto dell'engagement, compilati perlopiù dalle madri di bambini con malattie croniche. La mancanza di un questionario validato specificamente per l'engagement paterno rappresenta un limite che dovrebbe essere affrontato in ricerche future, così da promuovere uno studio più approfondito sul coinvolgimento genitoriale e sui ruoli di genere nella gestione quotidiana della fenilchetonuria.

### 3.6 Conclusioni

Il presente studio ha esplorato il benessere psicologico dei pazienti in età pediatrica affetti da fenilchetonuria e dei loro padri. L'obiettivo principale è stato quello di esaminare l'engagement paterno e la sua possibile correlazione con il decorso della malattia dei figli e il loro funzionamento psicologico. In particolare, per la prima volta in letteratura, sono stati raccolti dati sul punto di vista personale dei padri riguardo al proprio ruolo nella gestione della malattia e su come questo possa influenzare l'aderenza al trattamento e la qualità di vita dei figli affetti da PKU.

Dallo studio è emerso che i pazienti pediatrici affetti da fenilchetonuria coinvolti mostrano un impatto moderato sulla qualità di vita, principalmente a causa delle difficoltà legate al trattamento dietetico. Per quanto riguarda i padri, il loro benessere psicologico risulta generalmente nella norma e l'engagement percepito ha ottenuto punteggi piuttosto alti. Questi risultati possono essere in parte attribuiti al continuo supporto psicologico fornito alle famiglie sin dal momento della diagnosi della malattia. Tuttavia, l'indagine qualitativa sul loro coinvolgimento ha rivelato preoccupazioni e difficoltà significative che minano il loro senso di coinvolgimento e controllo. È emersa anche una tendenza a delegare maggiormente la responsabilità organizzativa della malattia alle madri per motivi abituali. Il nostro studio ha, inoltre, evidenziato come l'engagement paterno sia strettamente correlato alle variabili psicologiche del bambino: in particolare, lo stress e il coinvolgimento del padre sono risultati predittori dell'impatto sulla qualità della vita dei bambini con PKU.

I risultati ottenuti evidenziano la necessità di approfondire il tema del coinvolgimento paterno nella gestione delle malattie metaboliche, poiché sembra essere un fattore rilevante per il benessere psicologico del bambino e, di conseguenza, per l'andamento della malattia. Questo studio può rappresentare un punto di partenza per promuovere un sostegno più mirato da parte dell'équipe di specialisti, attento sia alle esigenze dei bambini che dei padri. Creare spazi che favoriscano il coinvolgimento dei padri durante le visite ambulatoriali e nelle decisioni quotidiane, come la modifica della dieta o la scelta di ricette alternative,

consentirebbe loro di partecipare attivamente alla gestione della malattia. È importante offrire loro la possibilità di esprimere le loro preoccupazioni e creare momenti di confronto che li facciano sentire parte integrante del processo, rafforzando così i legami familiari e migliorando l'aderenza alla terapia. Questo approccio contribuisce a garantire la migliore prognosi possibile per il paziente.

## Bibliografia

Abdelaziz, R. B., Chehida, A. B., Chakchouk, H. K., Messaoud, S. B., Hajji, H., Boudabous, H., ... & Tebib, N. (2019). Self-reported anxiety, depression and coping in parents of children with phenylketonuria. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 31(6), 753-776.

Abidin, R. R. (1995). *Parenting Stress Index (PSI) manual 3rd edition*. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*.

Abidin, R., Flens, J. R., & Austin, W. G. (2006). *The parenting stress index*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Abbott, J., Elborn, J. S., Georgiopoulos, A. M., Goldbeck, L., Marshall, B. C., Sabadosa, K. A., ... & Quittner, A. L. (2015). Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society Survey of cystic fibrosis mental health care delivery. *Journal of cystic fibrosis*, 14(4), 533-539.

Abdelaziz, R. B., Chehida, A. B., Chakchouk, H. K., Messaoud, S. B., Hajji, H., Boudabous, H., ... & Tebib, N. (2019). Self-reported anxiety, depression and coping in parents of children with phenylketonuria. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 31(6), 753-776.

Adhikari, A. N., Gallagher, R. C., Wang, Y., Currier, R. J., Amatuni, G., Bassaganyas, L., ... & Brenner, S. E. (2020). The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nature medicine*, 26(9), 1392-1397.

Allison, P. J., Locker, D., & Feine, J. S. (1997). Quality of life: a dynamic construct. *Social science & medicine*, 45(2), 221-230.

Alschuler, K. N., & Beier, M. L. (2015). Intolerance of uncertainty: shaping an agenda for research on coping with multiple sclerosis. *International journal of MS care*, 17(4), 153-158.

Amer, A. A. A., Maksod, Y. H. A., El Bakry, S. T., & El-Yamany, W. H. (2013). Anxiety and depression among children with chronic diseases. *Middle East Current Psychiatry*, 20(3), 146-155.

Baruteau, J., Brunetti-Pierri, N., & Gissen, P. (2024). Liver-directed gene therapy for inherited metabolic diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 47(1), 9-21.

Bassi, G., Mancinelli, E., Di Riso, D., & Salcuni, S. (2021). Parental stress, anxiety and depression symptoms associated with self-efficacy in paediatric type 1 diabetes: a literature review. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 152.

Berk, K. N., & Francis, I. S. (1978). A review of the manuals for BMDP and SPSS. *Journal of the American Statistical Association*, 73(361), 65-71.

Bickel, H. (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 265, 812-813.

Bilginsoy, C., Waitzman, N., Leonard, C. O., & Ernst, S. L. (2005). Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *Journal of inherited metabolic disease*, 28(5), 639-649

BioMarin. Palynziq HCP EN-US. (2022). *Clinical Trial Design | Palynziq HCP*. <https://hcp.biomarin.com/en-us/palynziq/clinical-trial-design/>

Bittner, A., Egger, H. L., Erkanli, A., Jane Costello, E., Foley, D. L., & Angold, A. (2007). What do childhood anxiety disorders predict? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1174–1183

Blackwell, C. K., Elliott, A. J., Ganiban, J., Herbstman, J., Hunt, K., Forrest, C. B., & Camargo, C. A. (2019). General health and life satisfaction in children with chronic illness. *Pediatrics*, 143(6).

Blau, N., & Erlandsen, H. (2004). The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 82(2), 101-111.

Blau, N., Bélanger-Quintana, A., Demirkol, M., Feillet, F., Giovannini, M., MacDonald, A., ... & van Spronsen, F. J. (2009). Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 96(4), 158-163.

Blau, N., Van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417-1427.

Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular genetics and metabolism*, 104, S2-S9.

Borghì, L., Salvatici, E., Banderali, G., Riva, E., Giovannini, M., & Vegni, E. (2018). Psychological wellbeing in parents of children with phenylketonuria and association with treatment adherence. *Minerva Pediatrics*, 73(4), 330-339.

Borghì, L., Salvatici, E., Riva, E., Giovannini, M., & Vegni, E. A. (2019). Psychological and psychosocial implications for parenting a child with phenylketonuria: a systematic review. *Minerva pediatrica*, 71(2), 181–195.

Bosch, A. M., Grootenhuys, M. A., Bakker, H. D., Heijmans, H. S., Wijburg, F. A., & Last, B. F. (2004). Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics*, 113(5), e423-e428.

Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Koledova, E., ... & 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, 1-14.

Bösch, F., Landolt, M. A., Baumgartner, M. R., Fernandez, S., Forny, P., Gautschi, M., Grünert, S. C., Häberle, J., Horvath, C., Karall, D., Lampis, D., Rohrbach, M., Scholl-Bürgi, S., Szinnai, G., & Huemer, M. (2022). Caregiver

burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. *Molecular genetics and metabolism reports*, 31, 100876.

Bottesi, G., Ghisi, M., Novara, C., Bertocchi, J., Boido, M., De Dominicis, I., & Freeston, M. H. (2015). Intolerance of uncertainty scale (IUS-27 e IUS-12): Due studi preliminari. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, 21(3).

Bottesi, G. (2019). *Incertezza, intolleranza all'incertezza e distress psicologico nel contesto di emergenza sanitaria COVID-19*. <https://www.apertamenteweb.com/incertezza-intolleranza-allincertezza-e>

Bowden, M. R., Ee, L. C., Krishnan, U., O'Loughlin, E. V., Hardikar, W., Carmody, D., ... & Hazell, P. (2017). Family impact and infant emotional outcomes following diagnosis of serious liver disease or transplantation in infancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(4), 528-532.

Bregnballe, V., Thastum, M., & Schiøtz, P. O. (2007). Psychosocial problems in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatrica*, 96(1), 58-61.

Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The brief illness perception questionnaire. *Journal of psychosomatic research*, 60(6), 631-637.

Bu, T., Zhang, L., Liu, L., Yu, S., Zheng, J., Wu, J., & Yang, K. (2022). Evaluation of the anti-osteoporotic effect of a low-phenylalanine whey protein hydrolysate in an ovariectomized mice model. *Food & Function*, 13(7), 3957-3967.

Burgard, P., Rupp, K., Lindner, M., Haege, G., Rigter, T., Weinreich, S. S., ... & Hoffmann, G. F. (2012). Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2—From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 35(4), 613-625.

Burgard, P. (2017). Structured communication and behavioural medicine. *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*, 33-40.

Burlina, A., Biasucci, G., Carbone, M. T., Cazzorla, C., Paci, S., Pochiero, F., ... & Leuzzi, V. (2021). Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*, 1-18.

Caletti, M. T., Bettocchi, I., Baronio, F., Brodosi, L., Cataldi, S., Petroni, M. L., ... & Marchesini, G. (2020). Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *30*(6), 977-983.

Carleton, R. N., Norton, M. P. J., & Asmundson, G. J. (2007). Fearing the unknown: A short version of the Intolerance of Uncertainty Scale. *Journal of anxiety disorders*, *21*(1), 105-117.

Casey, L. (2013). Caring for children with phenylketonuria. *Canadian Family Physician*, *59*(8), 837-840.

Cazzorla, C., Massa, P., Rossi, A., & Burlina, A. (2019). Le malattie metaboliche ereditarie e il ruolo dello psicologo. In S. Bonichini, & M. Tremolada, *Psicologia pediatrica* (p. 193-204). Roma: Carocci

Centerwall, S. A., & Centerwall, W. R. (2000). The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics*, *105*(1), 89-103.

Christ, S. E. (2003). Asbjørn Følling and the Discovery of Phenylketonuria. *Journal of the History of the Neurosciences*, *12*(1), 44-54.

Christ, S. E., Moffitt, A. J., & Peck, D. (2010). Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, S33-S40.

Cobham, V. E., Hickling, A., Kimball, H., Thomas, H. J., Scott, J. G., & Middeldorp, C. M. (2020). Systematic review: anxiety in children and adolescents with chronic medical conditions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *59*(5), 595-618.

- Correale, C., Falamesca, C., Tondo, I., Borgi, M., Cirulli, F., Truglio, M., ... & Cappelletti, S. (2022). Depressive anxiety symptoms in hospitalized children with chronic illness during the First Italian COVID-19 lockdown. *Children*, 9(8), 1156.
- Cotugno, G., Nicolo, R., Cappelletti, S., Goffredo, B. M., Dionisi Vici, C., & Di Ciommo, V. (2011). Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 100(8), 1144-1149.
- Craig, L., & Mullan, K. (2011). How mothers and fathers share childcare: A cross-national time-use comparison. *American sociological review*, 76(6), 834-861.
- Cunningham, A., Bausell, H., Brown, M., Chapman, M., DeFouw, K., Ernst, S., ... & Cederbaum, S. (2012). Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 106(3), 269-276.
- Curtis, C. E., & Luby, J. L. (2008). Depression and social functioning in preschool children with chronic medical conditions. *The Journal of pediatrics*, 153(3), 408-413.
- Delbreil, P., Dhondt, S., Rahbani, R. M. K. E., Banquy, X., Mitchell, J. J., & Brambilla, D. (2024). Current Advances and Material Innovations in the Search for Novel Treatments of Phenylketonuria. *Advanced Healthcare Materials*, 2401353.
- Dellve, L., Samuelsson, L., Tallborn, A., Fasth, A., & Hallberg, L. R. M. (2006). Stress and well-being among parents of children with rare diseases: A prospective intervention study. *Journal of advanced nursing*, 53(4), 392-402.
- DeLuca, J. M., Kearney, M. H., Norton, S. A., & Arnold, G. L. (2011). Parents' experiences of expanded newborn screening evaluations. *Pediatrics*, 128(1), 53-61.
- Douglas, T. D., Ramakrishnan, U., Kable, J. A., & Singh, R. H. (2013). Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 1-10.

- Eley, T. C., McAdams, T. A., Rijdsdijk, F. V., Lichtenstein, P., Narusyte, J., Reiss, D., ... & Neiderhiser, J. M. (2015). The intergenerational transmission of anxiety: a children-of-twins study. *American Journal of Psychiatry*, *172*(7), 630-637.
- Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R., & Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular genetics and metabolism*, *101*(2-3), 99-109.
- Evans, S., Daly, A., Wildgoose, J., Cochrane, B., Ashmore, C., Kearney, S., & MacDonald, A. (2019). Mealtime anxiety and coping behaviour in parents and children during weaning in PKU: a case-control study. *Nutrients*, *11*(12), 2857.
- Feldman, J. M., Steinberg, D., Kutner, H., Eisenberg, N., Hottinger, K., Sidora-Arcoleo, K., ... & Serebrisky, D. (2013). Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *Journal of pediatric psychology*, *38*(10), 1091-1100.
- Fidika, A., Salewski, C., & Goldbeck, L. (2013). Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health and quality of life outcomes*, *11*, 1-9.
- Friedberg, RD, Goodman, C., Choate, E., Zelcer, H., Mendez, E., Movahedi, Y., ... & Zucker, J. (2022). Intolleranza all'incertezza nei pazienti pediatrici: un percorso transdiagnostico verso disturbi multipli. *Medical Research Archives*, *10* (11).
- Friedman, D., Masek, B., Barreto, E., Baer, L., Lapey, A., Budge, E., & McQuaid, E. L. (2015). Fathers and asthma care: paternal involvement, beliefs, and management skills. *Journal of pediatric psychology*, *40*(8), 768-780.
- Ford, S., O'Driscoll, M., & MacDonald, A. (2018). Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular genetics and metabolism reports*, *17*, 57-63.
- Fouque, D., Chen, J., Chen, W., Garneata, L., Hwang, S. J., Kalantar-Zadeh, K., ... & Chauveau, P. (2016). Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemented low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology*, *17*, 1-5.

Gelb, M. H., Basheeruddin, K., Burlina, A., Chen, H. J., Chien, Y. H., Dizikes, G., ... & Matern, D. (2022). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry in newborn screening laboratories. *International Journal of Neonatal Screening*, 8(4), 62.

Gibson, B., Rosser, B. A., Schneider, J., & Forshaw, M. J. (2023). The role of uncertainty intolerance in adjusting to long-term physical health conditions: A systematic review. *PLoS One*, 18(6), e0286198.

Gomes, M., Almeida, M. F., Barbosa, C. S., Gama, M. I., Peres, M., Pinto, É., ... & Rocha, J. C. (2023). Total Protein Intake in Patients with PKU: Adequacy Evaluation According to the European PKU Guidelines from 2017. *Nutrients*, 15(23), 4883.

González-Gil, F., Jenaro, C., Gómez-Vela, M., & Flores, N. (2008). Perceived quality of life and health of hospitalized children. *Child Indicators Research*, 1, 198-209.

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, 189-195.

Graczyk, P. A., Hennessey, M. M., & Connolly, S. D. (2016). Anxiety disorders in childhood. In *Handbook of childhood behavioral issues* (pp. 235-257). Routledge.

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, 189-195.

Grey, M., Jaser, S. S., Whittemore, R., Jeon, S., & Lindemann, E. (2011). Coping skills training for parents of children with type 1 diabetes: 12-month outcomes. *Nursing research*, 60(3), 173-181.

Guarino, A., Laghi, F., Serantoni, G., Di Blasio, P., & Camisasca, E. (2016). Parenting Stress Index—Fourth Edition (PSI-4).

Gunduz, M., Arslan, N., Unal, O., Cakar, S., Kuyum, P., & Bulbul, S. F. (2015). Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences Journal*, 20(4), 350-356.

Guthrie, R., & Susi, A. (1963). A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32(3), 338-343.

Hafetz, J., & Miller, V. A. (2010). Child and parent perceptions of monitoring in chronic illness management: a qualitative study. *Child: care, health and development*, 36(5), 655-662.

Harding, K. J., Skritskaya, N., Doherty, E., & Fallon, B. A. (2008). Advances in understanding illness anxiety. *Current psychiatry reports*, 10(4), 311-317.

Haskett, M. E., Ahern, L. S., Ward, C. S., & Allaire, J. C. (2006). Factor structure and validity of the parenting stress index-short form. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 35(2), 302-312.

Hatzmann, J., Valstar, M. J., Bosch, A. M., Wijburg, F. A., Heymans, H. S., & Grootenhuys, M. A. (2009). Predicting health-related quality of life of parents of children with inherited metabolic diseases. *Acta Paediatrica*, 98(7), 1205-1210.

Haugstvedt, A., Wentzel-Larsen, T., Rokne, B., & Graue, M. (2011). Perceived family burden and emotional distress: similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study. *Pediatric diabetes*, 12(2), 107-114

Hawks, Z., Hood, A. M., Lerman-Sinkoff, D. B., Shimony, J. S., Rutlin, J., Lagoni, D., ... & White, D. A. (2019). White and gray matter brain development in children and young adults with phenylketonuria. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101916.

Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., ... & Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234-250.

Huijbregts, S. C., Bosch, A. M., Simons, Q. A., Jahja, R., Brouwers, M. C., De Sonnevile, L. M., ... & Van Spronsen, F. J. (2018). The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism*, 125(1-2), 96-103.

Ionio, C., Salvatici, E., Confalonieri, E., Milani, L., Mascheroni, E., Riva, E., & Giovannini, M. (2018). Mothers and fathers facing their children's phenylketonuria. *Children's health care*, 47(1), 83-100.

Irannejad, F., Dehghan, M., & Mehdipour Rabori, R. (2018). Stress and quality of life in parents of children with phenylketonuria. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*, 31(2-3), 48-52.

Jahangiri, Z., Rostampour, N., Hovsepian, S., Chegini, R., & Hashemipour, M. (2024). Quality of Life in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Advanced Biomedical Research*, 13, 15.

Kahveci, M., & Baki, E. (2023). THE EFFECT OF DEPRESSION AND ANXIETY IN CHILDREN. *International Scientific Journal Vision*, 8(1), 25-40.

Katz, S., & Krulik, T. (1999). Fathers of children with chronic illness: do they differ from fathers of healthy children?. *Journal of Family Nursing*, 5(3), 292-315.

Kazak, A. E., Reber, M., & Snitzer, L. (1988). Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics*, 81(2), 224-230.

Khanna, A. K., Prabhakaran, A., Patel, P., Ganjiwale, J. D., & Nimbalkar, S. M. (2015). Social, psychological and financial burden on caregivers of children with chronic illness: a cross-sectional study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82, 1006-1011.

Kikas, K., Werner-Seidler, A., Upton, E., & Newby, J. (2024). Illness Anxiety Disorder: A Review of the Current Research and Future Directions. *Current Psychiatry Reports*, 1-9.

- Kimball, H., Douglas, T., Sanders, M., & Cobham, V. E. (2021). Anxiety in children with cystic fibrosis and their parents: a systematic review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 24(2), 370-390.
- Knafel, K. A., Havill, N. L., Leeman, J., Fleming, L., Crandell, J. L., & Sandelowski, M. (2017). The nature of family engagement in interventions for children with chronic conditions. *Western Journal of Nursing Research*, 39(5), 690-723.
- Kroenke, K., Wu, J., Yu, Z., Bair, M. J., Kean, J., Stump, T., & Monahan, P. O. (2016). Patient health questionnaire anxiety and depression scale: initial validation in three clinical trials. *Psychosomatic medicine*, 78(6), 716-727.
- Kurita, K., Garon, E. B., Stanton, A. L., & Meyerowitz, B. E. (2013). Uncertainty and psychological adjustment in patients with lung cancer. *Psycho-Oncology*, 22(6), 1396-1401.
- 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.
- Lebel, S., Mutsaers, B., Tomei, C., Leclair, C. S., Jones, G., Petricone-Westwood, D., ... & Dinkel, A. (2020). Health anxiety and illness-related fears across diverse chronic illnesses: A systematic review on conceptualization, measurement, prevalence, course, and correlates. *Plos one*, 15(7), e0234124.
- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*, 79(5), 495-500.
- Lindner, M. (2006). Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. *PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin*. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft mbH, 18087.
- Loeber, J. G. (2007). Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 30(4), 430-438.

Longo, N., Andrews, A., & Rohr, F. (2022). Medical and Nutrition Management of Phenylketonuria: Pegvaliase. In *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University* (pp. 153-167). Cham: Springer International Publishing.

Lord, B., Wastell, C., & Ungerer, J. (2005). Parent Reactions to Childhood Phenylketonuria. *Families, Systems, & Health*, 23(2), 204–219.

Lord, B., Ungerer, J., & Wastell, C. (2008). Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *Journal of Pediatric Psychology*, 855–866.

Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., & Herzberg, P. Y. (2008). Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical care*, 46(3), 266-274.

Lowes, L., Gregory, J. W., & Lyne, P. (2005). Newly diagnosed childhood diabetes: a psychosocial transition for parents?. *Journal of advanced nursing*, 50(3), 253-261.

MacDonald, A., Gokmen-Ozel, H., van Rijn, M., & Burgard, P. (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, 33, 665-670.

MacDonald, A., Van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., ... & Van Spronsen, F. J. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 1-21.

Mahmoudi-Gharaei, J., Mostafavi, S., & Alirezai, N. (2011). Quality of life and the associated psychological factors in caregivers of children with PKU. *Iranian journal of psychiatry*, 6(2), 66.

Maillot, F., Cook, P., Lilburn, M., & Lee, P. J. (2007). A practical approach to maternal phenylketonuria management. *Journal of inherited metabolic disease*, 30, 198-201.

Maillot, F., Lilburn, M., Baudin, J., Morley, D. W., & Lee, P. J. (2008). Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *The American journal of clinical nutrition*, *88*(3), 700-705.

Margolis, R. H., Bellin, M. H., Tsoukleris, M., Unick, J., Kub, J. E., & Butz, A. M. (2020). Relationship between caregiver depressive symptoms and child asthma medication adherence: A multilevel analysis. *Social Work Research*, *44*(3), 196-203.

Miedema, B., Hamilton, R., Fortin, P., Easley, J., & Matthews, M. (2010). "You can only take so much, and it took everything out of me": Coping strategies used by parents of children with cancer. *Palliative & supportive care*, *8*(2), 197-206.

Ministero della Salute, (2024). Screening neonatali. <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=1920&area=saluteBambino&menu=nascita&tab=3>

Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine*, *13*(8), 607-617.

Mochizuki, S., Mizukami, H., Ogura, T., Kure, S., Ichinohe, A., Kojima, K., ... & Kume, A. (2004). Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene therapy*, *11*(13), 1081-1086.

Morawska, A., Mitchell, A. E., Etel, E., Kirby, G., McGill, J., Coman, D., & Inwood, A. (2019). Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child: Care, Health and Development*, 56-65.

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*, 91-101.

Neville, A., Kopala-Sibley, D. C., Soltani, S., Asmundson, G. J., Jordan, A., Carleton, R. N., ... & Noel, M. (2021). A longitudinal examination of the interpersonal fear avoidance model of pain: The role of intolerance of uncertainty. *Pain*, *162*(1), 152-160.

Öjmyr-Joelsson, M., Nisell, M., Frenckner, B., Rydelius, P. A., & Christensson, K. (2009). A gender perspective on the extent to which mothers and fathers each take responsibility for care of a child with high and intermediate imperforate anus. *Journal of Pediatric Nursing*, *24*(3), 207-215.

Orphanet. (2012). 'Fenilchetonuria'.  
<https://www.orpha.net/it/disease/detail/716?name=fenilchetonuria&mode=name>

Perez-Garcia, C. G., Diaz-Trelles, R., Vega, J. B., Bao, Y., Sablad, M., Limphong, P., ... & Chivukula, P. (2022). Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, *28*, 87-98.

Phares, V., Fields, S., Kamboukos, D., & Lopez, E. (2005). Still looking for Poppa.

Read, C. Y. (2004). Using the impact of event scale to evaluate psychological response to being a phenylketonuria gene carrier. *Journal of Genetic Counseling*, *13*, 207-219.

Raley, S., Bianchi, S. M., & Wang, W. (2012). When do fathers care? Mothers' economic contribution and fathers' involvement in child care. *American journal of sociology*, *117*(5), 1422-59.

Regier, D. S., & Greene, C. L. (2017). Phenylalanine hydroxylase deficiency.

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*, 59

Richards, D. Y., Winn, S. R., Dudley, S., Nygaard, S., Mighell, T. L., Grompe, M., & Harding, C. O. (2020). AAV-mediated CRISPR/Cas9 gene editing in murine phenylketonuria. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 17, 234-245.

Rizzo, R., Piccinelli, M., Mazzi, M. A., Bellantuono, C., & Tansella, M. (2000). The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care. *Psychological medicine*, 30(4), 831-840.

Romero, M., Vivas-Consuelo, D., & Alvis-Guzman, N. (2013). Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation?. *Springerplus*, 2, 1-7.

Rovelli, V., Dicintio, A., & Cazzorla, C. (2024). Unmet needs in phenylketonuria: an exploratory Italian survey among patients and caregivers. *Current Medical Research and Opinion*, 1-11.

Ryan, H., Burgess, A., Jackson, C., Hewson-Ravenscroft, A., & Meiser-Stedman, R. (2024). High prevalence of depression in parents of children with Type 1 diabetes in a meta-analysis of data from five continents. *Acta Paediatrica*, 113(6), 1145-1155.

Scriver, C. R. (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human mutation*, 28(9), 831-845.

CR, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 1667-1724.

Seiffge-Krenke, I. (2002). "Come on, say something, Dad!": Communication and coping in fathers of diabetic adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, 27(5), 439-450.

Seo, W., Berry, A. B., Bhagane, P., Choi, S. W., Buyuktur, A. G., & Park, S. Y. (2019). Balancing tensions between caregiving and parenting responsibilities in pediatric patient care. *Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction*, 3(CSCW), 1-24.

Shapiro, J. (1983). Family reactions and coping strategies in response to the physically ill or handicapped child: A review. *Social science & medicine*, 17(14), 913-931.

Shapiro, J., & Shumaker, S. (1987). Differences in emotional well-being and communication styles between mothers and fathers of pediatric cancer patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, 5(3), 121-131.

Shiny, Mathew. (2023). Quality of life of children with chronic illness. *International journal of research in paediatric nursing*.

Simon, E., Schwarz, M., Roos, J., Dragano, N., Geraedts, M., Siegrist, J., ... & Wendel, U. (2008). Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health and quality of life outcomes*, 6, 1-7.

Sloper, P. (1996). Needs and responses of parents following the diagnosis of childhood cancer. *Child: care, health and development*, 22(3), 187-202.

Soodhana Mohan, D., HN, V., Madegowda, R. K., & Palany, R. (2024). Psychosocial factors and the role of family in children with type 1 diabetes mellitus. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*, 29(3-4), 171-178.

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.

Spurr, S., Danford, C. A., Roberts, K. J., Sheppard-LeMoine, D., Machado Silva-Rodrigues, F., Darezzo Rodrigues Nunes, M., ... & Somanadhan, S. (2023). Fathers' experiences of caring for a child with a chronic illness: A systematic review. *Children*, 10(2), 197.

Tanovic, E., Gee, D. G., & Joormann, J. (2018). Intolerance of uncertainty: Neural and psychophysiological correlates of the perception of uncertainty as threatening. *Clinical psychology review*, 60, 87–99.

Teasdale, A., & Limbers, C. (2018). Avoidant coping moderates the relationship between paternal involvement in the child's type 1 diabetes (T1D) care and parenting stress. *Journal of Child Health Care*, 22(4), 606-618.

Ten Hoedt, A. E., Maurice-Stam, H., Boelen, C. C., Rubio-Gozalbo, M. E., van Spronsen, F. J., Wijburg, F. A., ... & Grootenhuis, M. A. (2011). Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *Journal of inherited metabolic disease*, 34, 391-398.

Teruya, K. I., Remor, E., & Schwartz, I. V. D. (2021). Factors that increase risk for poor adherence to phenylketonuria treatment in Brazilian patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(7), 1991-2002.

Thiele, A. G., Spieß, N., Ascherl, R., Arelin, M., Rohde, C., Kiess, W., & Beblo, S. (2021). Psychological well-being of early and continuously treated phenylketonuria patients. *JIMD reports*, 59(1), 69–80.

Thomas, D. S., Shakman, L. M. W., Saraswathy, K., & Arulappan, J. (2017). Parenting a child with metabolic diseases: Impact on health related quality of life of parents. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(1), 25-29.

Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., ... & PRISM investigators. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism*, 124(1), 27-38.

Thöny, B., & Blau, N. (2006). Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Human mutation*, 27(9), 870-878.

Turner-Henson, A., Holaday, B., & Swan, J. H. (1992). When parenting becomes caregiving: Caring for the chronically ill child. *Family & Community Health*, 15(2), 19-30.

Tyrer, P., & Baldwin, D. (2006). Generalised anxiety disorder. *The Lancet*, 368(9553), 2156-2166.

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, 1993-2002.

van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 36.

Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & Van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1-56.

Vieira, E., Maia Filho, H. D. S., Monteiro, C. B., Carvalho, L. M., Tonon, T., Vanz, A. P., ... & Ribeiro, M. G. (2018). Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(2), e6709.

Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G., Boneh, A., ... & Vail, A. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?. *The Lancet*, 360(9326), 55-57.

Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrback, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular genetics and metabolism*, 92(1-2), 63-70.

Weglage, J., Grenzebach, M., Pietsch, M., Feldmann, R., Linnenbank, R., Denecke, J., & Koch, H. G. (2000). Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of inherited metabolic disease*, 23(5), 487-496.

Witalis, E., Mikoluc, B., Motkowski, R., Szyszko, J., Chrobot, A., Didycz, B., ... & Polish Society of Phenylketonuria. (2016). Phenylketonuria patients' and their

parents' acceptance of the disease: multi-centre study. *Quality of Life Research*, 25, 2967-2975.

Woolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International journal of neonatal screening*, 6(3), 59.

Wysocki, T., & Gavin, L. (2006). Paternal involvement in the management of pediatric chronic diseases: Associations with adherence, quality of life, and health status. *Journal of pediatric psychology*, 31(5), 501-511.