



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione - DPSS**

**Corso di laurea magistrale in Psicologia Clinica dello Sviluppo**

**Tesi di Laurea Magistrale**

**PKU NELLA TRANSIZIONE DALL'ADOLESCENZA  
ALL'ETÀ ADULTA: IMPATTO DELLA GESTIONE  
QUOTIDIANA DELLA FENILCHETONURIA IN  
ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI**

*PKU in the transition from adolescence to adulthood: impact of the daily  
management of phenylketonuria in adolescents and young adults*

Relatrice

**Prof.ssa Sabrina Bonichini**

Correlatrice esterna

**Dott.ssa Chiara Cazzorla**

Laureanda: **Silvia Medici**

Matricola: **2082117**

Anno Accademico 2023-2024



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>CAPITOLO I: INTRODUZIONE TEORICA SULLA FENILCHETONURIA</b> .....	7
<b>1.1 Definizione della malattia</b> .....	7
<b>1.2 Origini e scoperta della fenilchetonuria</b> .....	9
<b>1.3 Epidemiologia</b> .....	11
<b>1.4 Eziologia e patogenesi</b> .....	12
<b>1.5 Forme e gravità</b> .....	14
<b>1.6 Sintomi e segni associati alla fenilchetonuria</b> .....	16
<b>1.7 Screening neonatale e diagnosi</b> .....	19
<b>1.8 Trattamento e gestione</b> .....	22
1.8.1 Terapia dietetica.....	23
1.8.2 Terapie farmacologiche.....	24
1.8.3 Terapia genica.....	27
1.8.4 Supporto psicosociale.....	28
<b>CAPITOLO II: L'IMPATTO DELLA GESTIONE DELLA MALATTIA SULLA VITA QUOTIDIANA DURANTE LA TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA</b> .....	30
<b>2.1 Adolescenza ed emerging-adulthood</b> .....	30
<b>2.2 Transizione dall'assistenza pediatrica a quella adulta</b> .....	33
2.2.1 La transizione assistenziale nella fenilchetonuria.....	36
<b>2.3 Implicazioni psicosociali della fenilchetonuria in adolescenti e giovani adulti</b> ..	39
2.3.1 Qualità di vita .....	39
2.3.2 Aderenza al trattamento .....	44
2.3.3 Strategie di coping .....	49
<b>CAPITOLO III: LO STUDIO: “ESPLORANDO L'ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA PKU: UN FOCUS SU ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI”</b> .....	54
<b>3.1 Obiettivi ed ipotesi</b> .....	54
<b>3.2 Metodo</b> .....	56

3.2.1	Partecipanti.....	56
3.2.2	Procedura.....	56
3.2.3	Strumenti.....	57
3.2.3.1	<i>Informazioni sociodemografiche e generali</i> .....	57
3.2.3.2	<i>Indici biochimici: livelli di Phe e Tyr</i> .....	57
3.2.3.3	<i>Qualità di vita</i> .....	58
3.2.3.4	<i>Aderenza al trattamento</i> .....	58
3.2.3.5	<i>Strategie di coping</i> .....	59
<b>3.3</b>	<b>Analisi statistiche.....</b>	<b>59</b>
<b>3.4</b>	<b>Risultati.....</b>	<b>60</b>
3.4.1	Attitude.....	60
3.4.2	PKU-QOL e COPE.....	67
3.4.3	Correlazioni.....	69
3.4.3.1	<i>Cope-Attitude</i> .....	69
3.4.3.2	<i>Attitude-Qol</i> .....	70
3.4.3.3	<i>Cope-Qol</i> .....	71
<b>3.5</b>	<b>Discussione.....</b>	<b>71</b>
<b>3.6</b>	<b>Limiti e prospettive future.....</b>	<b>77</b>
<b>3.7</b>	<b>Conclusioni.....</b>	<b>78</b>
	<b><i>BIBLIOGRAFIA</i>.....</b>	<b>80</b>
	<b><i>SITOGRAFIA</i>.....</b>	<b>113</b>

## INTRODUZIONE

La fenilchetonuria (PKU) è una rara malattia metabolica congenita che deriva da un errore nel metabolismo dell'aminoacido fenilalanina (Phe). Questo deficit è causato da mutazioni nel gene codificante l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), responsabile dell'idrossilazione della fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr). La ridotta o assente attività di questo enzima provoca l'accumulo di elevate concentrazioni di fenilalanina nel sangue con conseguenze tossiche per il cervello. Se non precocemente trattata, questa condizione può avere gravi conseguenze sullo sviluppo neurologico.

Grazie ai progressi nello screening neonatale, oggi la PKU può essere identificata e gestita fin dai primi giorni di vita, permettendo a molti pazienti di condurre una vita pressoché normale.

Seppur negli ultimi anni sono emerse nuove terapie che hanno offerto ai pazienti una maggiore flessibilità alimentare, la dietoterapia costituisce comunque la terapia d'elezione per la malattia.

La gestione di questa condizione rimane una sfida significativa per i pazienti, in particolare durante le fasi di transizione dall'adolescenza all'età adulta. Durante questa fase di passaggio, si manifesta un delicato equilibrio tra autonomia e dipendenza, nonché tra esplorazione e stabilità. La presenza di una malattia può complicare ulteriormente questo processo, rendendolo più complesso e stressante.

L'obiettivo di questo lavoro è esplorare l'impatto della PKU sulla vita quotidiana di adolescenti e giovani adulti, con particolare attenzione all'aderenza al trattamento dietetico, agli aspetti psicosociali associati alla gestione della malattia ed infine alle strategie di coping, che restano ancora poco esplorate nel contesto della fenilchetonuria.

Il primo capitolo offre una panoramica teorica della malattia, ponendo particolare attenzione alla sua scoperta e approfondendo la sua epidemiologia ed eziologia.

Verranno inoltre esaminate le diverse forme e gravità della malattia, i sintomi principali e le modalità di diagnosi, con un focus specifico sullo screening neonatale.

Infine, verranno analizzate le attuali opzioni di trattamento, con particolare attenzione alla terapia dietetica, che costituisce la terapia d'elezione per la malattia.

Il secondo capitolo si concentra sull'impatto della PKU durante il delicato periodo di transizione dall'assistenza pediatrica a quella adulta. In particolare, verranno esaminate le

sfide e le peculiarità proprie del periodo adolescenziale e dell'emerging adulthood, mettendo in luce le complessità legate al passaggio ad un'assistenza medica autonoma.

A seguire, verranno analizzate le implicazioni psicosociali della malattia in questi differenti periodi di sviluppo, con particolare attenzione agli esiti sul benessere complessivo dell'individuo e alle modalità con cui i pazienti affrontano la gestione della condizione.

Infine, nel terzo ed ultimo capitolo verrà presentato lo studio condotto, con l'obiettivo di esplorare la qualità di vita, l'aderenza al trattamento dietetico e le strategie di coping in adolescenti e giovani adulti affetti da PKU classica di età compresa tra 13 e 25 anni, seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera di Padova. In questo capitolo verranno delineati gli obiettivi e le ipotesi dello studio, gli strumenti utilizzati per la raccolta dei dati ed i risultati ottenuti, che saranno analizzati e discussi alla luce della letteratura esistente.

Infine, verranno inoltre presentati i limiti dello studio e le possibili prospettive future per la ricerca in questo ambito, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza fornita dall'equipe multidisciplinare e promuovere un supporto psicologico efficace nell'incrementare il benessere complessivo dei pazienti.

# CAPITOLO I: INTRODUZIONE TEORICA SULLA FENILCHETONURIA

## 1.1 Definizione della malattia

La fenilchetonuria (PKU), nota anche come deficit della fenilalanina idrossilasi (PAH), è uno dei principali disordini del metabolismo causato da un raro errore genetico del metabolismo degli aminoacidi che si trasmette con modalità autosomica recessiva. In particolare, questo difetto è provocato da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), principalmente presente nel fegato e responsabile della conversione della fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr). Durante l'idrossilazione della fenilalanina in tirosina è necessario il supporto del cofattore tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), il quale viene successivamente trasformato nella forma ossidata del chinonoide diidrobiopterina (qBH<sub>2</sub>), oltre dell'ossigeno molecolare e del ferro.

La fenilalanina è un amminoacido presente, in diversa quantità, in tutti gli alimenti che assumiamo tramite la digestione delle proteine presenti nella dieta quotidiana. Quando la fenilalanina viene idrossilata, si converte in tirosina, un amminoacido essenziale che funge da precursore per i neurotrasmettitori dopamina, norepinefrina e serotonina, cruciali per diverse funzioni cognitive mediate dalla corteccia prefrontale.

Secondo recenti studi, in condizioni normali, il 20-30% della fenilalanina assunta viene impiegata durante il normale ricambio proteico, mentre la restante parte viene convertita in tirosina dall'enzima PAH (van Spronsen et al., 2009; Blau et al., 2010a).

Nei pazienti fenilchetonurici, l'assente o ridotta attività del PAH causa un incremento della fenilalanina nel sangue e, viceversa, un decremento delle concentrazioni di tirosina.

Questa alterazione va inevitabilmente ad interrompere l'omeostasi della fenilalanina, provocando effetti tossici nel cervello, nelle proteine cerebrali e nella sintesi dei neurotrasmettitori, fino a comportare gravi danni al sistema nervoso centrale.

Inoltre, elevate concentrazioni di fenilalanina possono comportare l'insufficienza di altri fondamentali aminoacidi neutri (LNAA) a causa della competizione di questo amminoacido con il trasportatore di tipo 1 (LAT1), il quale permette il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica degli aminoacidi essenziali (Williams et al., 2008; Blau et al., 2010a; van Spronsen et al., 2021; van Wegberg et al., 2017; Elhawary et al.,

2022).

Numerosi studi evidenziano invece che, l'abbassamento dei livelli di tirosina, e conseguentemente di norepinefrina e serotonina, è spesso associato ad ADHD, ridotta sintesi di melanina, sintomi cognitivi e neuropsichiatrici (Antshel, 2010; de Groot et al., 2010; Stevenson & McNaughton, 2013; Sadek et al., 2018; Williams et al., 2008).

In alcuni rari casi, nonostante la fenilchetonuria sia dovuta ad un malfunzionamento enzimatico, si osserva che alcuni pazienti mantengono una maggiore attività enzimatica residua. Quest'ultima può essere stimolata mediante l'uso del cofattore tetraidrobiopterina (BH4 – sapropterina cloridrato), che permette di migliorare il metabolismo della fenilalanina e permette di poter liberalizzare parzialmente o totalmente la dieta, che altrimenti dovrebbe essere rigorosamente a basso contenuto di proteine (Werner et al., 2011; Vockley et al., 2014; Elhawary et al., 2022).

Generalmente, a seconda della gravità del deficit enzimatico, il quadro metabolico è altamente eterogeneo, infatti, sulla base dei valori di fenilalanina alla diagnosi, il disturbo si manifesta come un continuum di fenotipi: dalla lieve iperfenilalaninemia o HPA benigna, con livelli di Phe tra 120-360  $\mu\text{mol/L}$ , alla cosiddetta “PKU classica”, il fenotipo più grave, con livelli superiori a 1.200  $\mu\text{mol/L}$  se non trattati (Blau et al., 2010a).

All'interno di questo continuum, è possibile identificare forme meno gravi come la PKU moderata e lieve (van Spronsen et al., 2017; Hillert et al., 2020; van Spronsen et al., 2021).

In assenza di una diagnosi immediata e un trattamento precoce, la fenilchetonuria è associata ad una crescente disabilità intellettiva irreversibile e ad anomalie neurologiche accompagnate da una costellazione di sintomi aggiuntivi (*manifestazioni cliniche descritte più dettagliatamente all'interno del paragrafo 1.6*) (Blau et al., 2010a; van Wegberg et al., 2017; Elhawary et al., 2022).

Per tale motivo, è fondamentale rilevare precocemente elevati livelli di fenilalanina alla nascita ed intervenire prontamente con un trattamento dietetico a basso contenuto proteico, affinché la maggior parte dei soggetti affetti possa prevenire lo sviluppo di gravi effetti cognitivi, neurologici e metabolici e condurre una vita quasi normale (Williams et al., 2008; Blau et al., 2010a; Hillert et al., 2020; Elhawary et al., 2022).

## 1.2 Origini e scoperta della fenilchetonuria

La scoperta della fenilchetonuria ha rappresentato un traguardo importante nella medicina, in quanto ha permesso di sviluppare test diagnostici precoci indispensabili per comprendere maggiormente i disturbi metabolici e, in combinazione con il trattamento dietetico adeguato, di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da tale patologia, prevenendo così lo sviluppo di gravi disabilità (Følling, 1994).

La fenilchetonuria venne descritta per la prima volta nel 1934 dal pediatra norvegese Asbjørn Følling, che studiò due fratelli con ritardo mentale (Woolf & Adams, 2020). Analizzando le loro urine, Følling scoprì elevati livelli di acido fenilpiruvico, un derivato della fenilalanina alimentare, nei fluidi corporei dei due fratelli e definì questa condizione “oligofrenia fenilpiruvica”. Queste elevate escrezioni di acido fenilpiruvico nelle urine erano associate ad un certo grado di disabilità intellettuale in entrambi i bambini (Woolf & Vulliamy, 1951).

Negli anni successivi, numerosi esperti tra cui, Jervis negli Stati Uniti (Borek et al., 1950) e Penrose e Quastel in Gran Bretagna, rinominarono la condizione con il termine “fenilchetonuria” (Laxova, 1998; Mitchell et al., 2011; Woolf & Adams, 2020).

Inizialmente, si diffuse l’idea di Penrose secondo la quale il ritardo mentale e l’anomalia chimica riscontrata nei pazienti fossero causate da un singolo gene.

Ulteriori ricerche condotte da Woolf e Bickel negli anni ‘50, hanno portato all’abbandono dell’idea iniziale, suggerendo che l’intossicazione del cervello da parte della fenilalanina o di uno dei suoi metaboliti fosse causa del ritardo mentale, il quale potesse essere alleviato riducendo la concentrazione di fenilalanina nel sangue (Woolf & Adams, 2020).

Secondo questi studiosi, un modo efficace per ridurre i livelli di Phe in questi pazienti era quello di sottoporli ad una dietoterapia a controllato apporto proteico, quindi priva di alimenti che contenessero un eccesso di fenilalanina, ma che possa consentire un adeguato livello di altre sostanze necessarie al corpo per una crescita normale, così come triptofano, tirosina, metionina (come fonte di zolfo), minerali, vitamine, oligoelementi e acidi grassi essenziali.

Il primo caso che fu trattato con la dieta artificiale progettata per pazienti affetti da PKU fu nel 1952; questa giovane paziente mostrò immediati e significativi miglioramenti sia nel comportamento che nelle funzioni mentali (Bickel et al., 1953; Woolf & Adams,

2020).

Dopo tale risultato, l'impiego di una dieta a basso contenuto proteico, con la corretta integrazione di miscele aminoacidiche, divenne il trattamento d'elezione per i pazienti affetti da fenilchetonuria; questo approccio è fondamentale anche oggi nella cura di tali pazienti. Si ritenne inoltre utile impiegare test cognitivi per monitorare costantemente i sintomi dei pazienti. Grazie all'utilizzo della dietoterapia, è stato evidenziato un continuo miglioramento del quoziente intellettivo (QI) e una rapida cessazione delle crisi epilettiche nei pazienti che avevano iniziato il trattamento dietetico fin dall'inizio (Woolf & Adams, 2020).

A quell'epoca, i bambini trattati, i quali avevano un'età compresa tra 1 e 12 anni, potevano essere diagnosticati solo tramite l'analisi delle urine e spesso presentavano già danni cerebrali di varia entità o un ritardo mentale solo parzialmente reversibile.

A questo proposito, ulteriori ricerche hanno dimostrato che la somministrazione del trattamento dietetico, nonostante possa ridurre in maniera significativa la concentrazione ematica di fenilalanina, non è in grado di modificare in maniera efficace il quadro clinico della malattia (Strisciuglio & Concolino, 2014).

Quindi, considerata l'importanza di iniziare la dieta fin dai primi giorni di vita per prevenire possibili deficit cognitivi, divenne cruciale sviluppare un test il più accurato e accessibile per individuare precocemente la condizione in tutta la popolazione affinché i bambini affetti da tale malattia genetica potessero crescere e svilupparsi adeguatamente (Woolf & Adams, 2020).

Fu così che, nel 1958, Guthrie e Susi introdussero il test di Guthrie per la fenilchetonuria, un protocollo innovativo efficace per la rilevazione dei livelli di fenilalanina ematica nei neonati. Questo test, altamente affidabile ed economico, prevedeva il prelievo di una goccia di sangue del neonato, che veniva essiccata su carta da filtro e successivamente analizzata grazie all'utilizzo di un test di inibizione batterica per misurare i livelli di fenilalanina, permettendo così una diagnosi e un trattamento tempestivi (Guthrie & Susi, 1963; Woolf & Adams, 2020).

Questo metodo raffigurò un significativo progresso nella storia della diagnosi precoce della fenilchetonuria; infatti, in un breve arco di tempo fu inserito nell'insieme dei test genetici più utilizzati (Scriver, 1995). Fin da subito è stato chiaro che l'identificazione e il trattamento di neonati con elevati livelli di fenilalanina nel sangue sin dalle prime ora

di vita rappresentavano strumenti estremamente efficaci per evitare l'intensificazione di gravi ritardi nello sviluppo (Dobson et al., 1977).

La consapevolezza dell'importanza dello screening per la fenilchetonuria si è diffusa rapidamente, infatti, molti Paesi del mondo hanno incluso tale indagine all'interno dei programmi di screening neonatale. In Italia, per esempio, il primo programma regionale per lo screening neonatale della fenilchetonuria è stato avviato nel 1972 nelle regioni della Liguria, Marche e Lombardia e successivamente nel Lazio, Emilia-Romagna e Veneto.

A partire dal 1992 è diventato obbligatorio su tutto il territorio nazionale con l'adozione della legge n.104/1992 (Blau et al., 2010a; Legge 5 febbraio 1992 n. 104).

Nonostante la restrizione dietetica rimanga il cardine essenziale del trattamento, oggi, la costante ricerca sull'argomento ed una maggiore comprensione dell'origine genetica della malattia offrono nuove opzioni terapeutiche che potrebbero mitigare il carico associato alla necessità di seguire una terapia dietetica rigida (Walter et al., 2002).

### **1.3 Epidemiologia**

La fenilchetonuria è una malattia ereditaria rara, la cui prevalenza varia notevolmente nei diversi Paesi del mondo a causa della differente distribuzione delle varianti genetiche dell'enzima PAH.

A livello mondiale, si stima che la PKU colpisca una persona su 23.930 nati vivi, con frequenza maggiore nelle popolazioni di origine caucasica o dell'Asia orientale (1 su 10.000-15.000 nati vivi) (Güttler, 1980; Scriver, 2007; Hillert et al., 2020; van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022).

In Europa, la prevalenza varia ampiamente, da 1: 2.700 nati vivi in Italia e 1: 4.500 nati vivi in Irlanda a meno di 1: 100.000 nati vivi in Finlandia (Hillert et al., 2020). La Spagna si differenzia dagli altri Stati Europei per l'elevata prevalenza di iperfenilalaninemia (HPA) e fenilchetonuria (PKU) lieve (Desviat et al., 1999).

Un'elevata prevalenza di PKU in alcuni Paesi come, per esempio, la Turchia (Dobrowolski et al., 2011), Israele, Iraq (Alkhazrajy & Hassan, 2015), Arabia Saudita (Alfadhel et al., 2017), Emirati Arabi Uniti (Al Hosani et al., 2014) e Bahrein (Golbahar, 2013) può essere associata agli alti tassi di matrimonio tra consanguinei e alla migrazione

genica (Hillert et al., 2020; Elhawary et al., 2022).

Da quando è stato adottato lo screening neonatale universale in molti Paesi, la sintomatologia più grave associata alla PKU è meno frequente; questo indica che la maggior parte dei casi con gravi disabilità intellettive legate alla PKU (stimati circa a 1:1000000 nati vivi) sono principalmente coloro che non vengono identificati precocemente grazie allo screening neonatale (Regier & Greene, 2000).

## **1.4 Eziologia e patogenesi**

Solo a partire dagli anni '80, numerosi ricercatori iniziarono ad indagare le basi genetiche della malattia tramite il clonaggio del gene per la PAH, una nuova tecnologia che ha portato alla sequenza completa sia del DNA complementare (cDNA) che dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), dando l'avvio ad importanti e molteplici scoperte (Woo et al., 1983; Konecki et al., 1992).

Entrambe le sequenze genetiche individuate sono state depositate nella knowledgebase PAHdb ([www.pahdb.mcgill.ca](http://www.pahdb.mcgill.ca)), un'importante fonte di informazioni per la genetica della PKU destinata a ricercatori, clinici e genetisti, contenente tutte le mutazioni scoperte al locus PAH (John et al., 1990; Scriver et al., 2000; Scriver et al., 2003).

La maggior parte delle varianti PAH riscontrate in soggetti con fenilchetonuria sono mutazioni missense (63%), caratterizzate da una sostituzione di una base nel filamento dell'acido nucleico; le restanti varianti più comuni associate alla PKU sono le piccole delezioni (13%), le mutazioni di splicing (11%), le mutazioni silenti (7%), le mutazioni nonsense (5%), le grandi delezioni (3%) ed infine le piccole inserzioni (1%) (Kozak et al., 2006). A tale riguardo, molteplici studi riportano una relazione tra la gravità della mutazione e i tassi di idrossilazione dell'enzima (Treacy et al., 1997).

Il gene PAH, che si estende per 90 kb (circa 171 kb se si includono le regioni fiancheggianti) e contiene 13 esoni e 12 introni, è il principale gene associato al deficit della fenilalanina idrossilasi (PAH); la presenza di varianti patogenetiche nel gene PAH, ereditabili in modo autosomico recessivo, causano una produzione di monomeri PAH con attività ridotta o nulla che comporta l'insorgenza della fenilchetonuria (Woo et al., 1983; Scriver, 2001; Scriver, 2004; Scriver, 2007; van Spronsen et al., 2021).

Secondo la prospettiva genetica, la fenilchetonuria mostra una grande eterogeneità su scala globale essendo state segnalate più di 1.000 varianti PAH in individui affetti da

tale condizione (Garbade et al., 2019; Hillert et al., 2020). Inoltre, siccome molti di quest'ultimi sono pazienti eterozigoti, ovvero composti da due diverse varianti di PAH, è plausibile identificare più di 2.600 genotipi noti che determinano l'insorgenza della PKU (van Spronsen et al., 2021).

Affinché la PKU si manifesti clinicamente, è necessario che l'individuo presenti entrambi gli alleli mutati. Tuttavia, è possibile riscontrare singoli casi caratterizzati da una sola mutazione dell'enzima PAH, che impedisce loro di sviluppare i segni tipici della malattia; in questo caso gli individui sono definibili come portatori sani di tale mutazione, un esempio tipico sono i genitori non malati di un bambino con fenilchetonuria (Blau et al., 2010a).

Come affermato in precedenza, sebbene la fenilchetonuria sia una malattia monogenica, la presenza di numerose varianti di PAH e la posizione di tali mutazioni danno origine ad un vasto spettro di forme della malattia. Tali varianti, associate alle diverse concentrazioni di fenilalanina nel sangue, portano ad una correlazione genotipo-fenotipo non univoca; quindi, ogni singolo paziente può manifestare un differente fenotipo PKU che necessiterà di una terapia specifica (Güttler, 1980; Scriver & Waters, 1999; Djordjevic et al., 2013; Blau et al., 2014). Gli studi dimostrano come una funzionalità enzimatica residua inferiore implichi livelli di fenilalanina nel sangue maggiormente elevati ed un fenotipo più complesso se non trattato precocemente (Himmelreich et al., 2018; Hillert et al., 2020).

Sebbene tutti i casi di fenilchetonuria correlino con differenti livelli di fenilalanina, è importante sottolineare che non tutte le condizioni di iperfenilalaninemia sono direttamente associate ad una diagnosi di fenilchetonuria.

È il caso, per esempio, dei bambini con iperfenilalaninemia descritti da Bartholomé (1974) e Smith e collaboratori (1975) che non mostravano responsività alla restrizione dietetica di fenilalanina, con alterazioni nel raggiungimento dello sviluppo e disturbi neurologici.

Questo avviene poiché sussistono altre forme di HPA, che non si collocano nel locus PAH, che interessano i geni che portano alla codifica degli enzimi responsabili della sintesi e del riciclo della tetraidrobiopterina (BH4), coenzima indispensabile per un corretto funzionamento dell'enzima PAH. Tale deficit, può dare origine ad una molteplicità eterogenea di manifestazioni riguardanti, il più delle volte, gravi alterazioni

neurologiche centrali e/o periferiche. Talvolta, analogamente alla fenilchetonuria, può causare livelli superiori alla norma dell'amminoacido fenilalanina (Blau et al., 2001; Opladen et al., 2012; Burlina & Blau, 2014).

Seppur l'incidenza dei deficit nel metabolismo del BH4 sia molto bassa (riguardano circa il 2% dei pazienti con iperfenilalaninemie), tale patologia rappresenta una variante clinicamente più grave della condizione rispetto alla più diffusa fenilchetonuria.

Nel database BIODÉF (<http://www.biopku.org/home/biodef.asp>) sono stati segnalati più di 1.000 individui con differenti forme di deficit di BH4. Pertanto, è importante che quest'ultimi vengano identificati precocemente attraverso lo screening neonatale affinché venga loro somministrata la cura adeguata (Scriver, 2001; Scriver, 2007; Thöny & Blau, 2006). Il trattamento per i pazienti affetti da carenza di BH4 differisce in maniera significativa poiché la sola somministrazione di una dietoterapia a controllato apporto proteico si è dimostrata inefficace nel garantire esiti clinici positivi.

La tempestiva sostituzione con precursori della dopamina e della serotonina, insieme al BH4 sintetico (sapropterina dicloridrato), invece, rappresenta il fattore fondamentale per un esito favorevole, garantendo un aumento della tolleranza alla fenilalanina e/o un decremento delle concentrazioni di tale aminoacido nel sangue dei pazienti (Burton et al., 2007; Blau et al., 2011; Lindegren et al., 2013; Somaraju & Merrin, 2015).

Nonostante la diagnosi della PKU possa essere effettuata anche senza l'identificazione del genotipo del paziente, le analisi genetiche per individuare le mutazioni vengono riconosciute come un potente strumento per identificare differenti aspetti della malattia, come il grado di compromissione proteica, il funzionamento dell'enzima PAH, il fenotipo clinico e, infine, la responsività al trattamento con BH4.

Dal punto di vista clinico, questi fattori sono essenziali durante la valutazione della gravità della malattia e di conseguenza nella scelta della categoria terapeutica da utilizzare, specifica per ogni singolo paziente (Pey et al., 2003; Danecka et al., 2015).

## **1.5 Forme e gravità**

La carenza o ridotta attività di PAH implica un'intolleranza all'apporto dietetico della fenilalanina che, qualora superasse i livelli target raccomandati, può causare effetti tossici sullo sviluppo cerebrale e cognitivo. Seppur qualsiasi grado di HPA possa rappresentare un fattore di rischio da gestire, l'entità del pericolo sembra variare in

relazione alla severità del deficit. Per questo motivo, nel corso degli anni, sono stati sviluppati diversi schemi di classificazione, essenziali per guidare le decisioni terapeutiche e comprendere la prognosi del paziente (Smith, 1994).

Una delle prime categorizzazioni fu proposta da Kayaalp e colleghi (1997) che, con lo scopo di mantenere semplice la nomenclatura, classificarono i fenotipi come: fenilchetonuria (PKU), iperfenilalaninemia non PKU e la PKU variante, ovvero gli individui che non rientravano nella descrizione delle due classi precedenti.

Un'altra classificazione che ha contribuito maggiormente alla comprensione della varietà fenotipica della malattia è stata proposta nello studio di Guldberg e collaboratori (1998), la quale suddivide la carenza di PAH in quattro categorie basate sulla tolleranza alla fenilalanina in bambini con età inferiore ai 5 anni.

Inizialmente, le differenti forme di PKU venivano classificate secondo la concentrazione massima di fenilalanina nel sangue non trattata, successivamente ad una diagnosi clinica o ad uno screening neonatale; tale raggruppamento ha consentito di offrire importanti informazioni rispetto all'incidenza di queste forme in tutto il mondo.

Considerando la gravità dell'iperfenilalaninemia come parametro di classificazione della PKU, è stato valutato nella norma un intervallo di concentrazione di fenilalanina nel sangue tra 50-110  $\mu\text{mol/L}$  (Blau et al., 2010a; Blau, 2016; van Spronsen et al., 2017). Tuttavia, considerando che la valutazione delle concentrazioni di fenilalanina nel sangue dei neonati potrebbe avvenire prima che raggiungano la concentrazione massima di Phe, è difficile poter stabilire in maniera sicura la severità del deficit di PAH e quindi, riconoscere questa classificazione come valida (van Spronsen et al., 2009; Blau et al., 2010a).

Al fine di superare questa limitazione temporale nella raccolta dei campioni, venne proposta una nuova classificazione che tiene conto della tolleranza alla fenilalanina durante la dieta come criterio differente per la categorizzazione della fenilchetonuria.

La tolleranza alla fenilalanina è la quantità di Phe che può essere ingerita da un individuo affetto da PKU mantenendo le concentrazioni di fenilalanina nel sangue all'interno dell'intervallo di sicurezza stabilito. I livelli target di fenilalanina nel sangue sono: tra 120 e 360  $\mu\text{mol/L}$  per i bambini fino a 12 anni di età e per le donne che seguono una dieta preconcezionale o sono in gravidanza; mentre, per i pazienti di età maggiore o uguale a 12 anni, tra i 360 e i 600  $\mu\text{mol/L}$  (MacDonald et al., 2020).

Tendenzialmente, la quantità di fenilalanina tollerata varia da individuo a individuo in base alla gravità della PKU di ciascuno: nella forma classica, la tolleranza non oltrepassa i 250 mg al giorno di Phe, mentre, nella forma lieve o moderata varia tra i 250 e 400 mg giornalmente (Güttler & Hansen, 1977; Güttler, 1980; MacDonald et al., 2020).

Infine, in accordo con le prime linee guida europee per la classificazione della PKU (van Spronsen et al., 2017), il deficit di PAH venne classificato come segue:

- *lieve iperfenilalaninemia* (MHP) quando la concentrazione di Phe nel sangue equivale a 120–360  $\mu\text{mol/l}$  e non richiede alcun trattamento;
- *PKU moderata* (mPKU) con concentrazioni di Phe prima del trattamento di 600–1.200  $\mu\text{mol/L}$ ;
- *PKU classica* (cPKU) con livelli di Phe pretrattamento superiori a 1.200  $\mu\text{mol/L}$ .

Queste ultime due condizioni possono essere ulteriormente classificabili in:

- PKU BH4 responsivo, soggetti che in seguito alla somministrazione orale di BH4 sintetico mostrano un aumento dell'attività enzimatica di PAH e una maggiore tolleranza di Phe;
- PKU BH4 non responsivo (Kure, et al., 1999; Blau & Erlandsen, 2004; Blau et al., 2010a; van Spronsen, et al., 2017).

Nonostante i molteplici strumenti di classificazione, la valutazione non è sempre semplice ed accurata, poiché esistono una serie di fattori che potrebbero subentrare durante la misurazione, rendendola più complessa. Tra questi, per esempio, l'età dell'individuo, il tasso di crescita corporea corrente e le condizioni di salute del paziente, il livello terapeutico di fenilalanina target, l'accuratezza dell'assunzione dietetica ed infine, il grado di aderenza al regime alimentare controllato da parte del paziente (Blau et al., 2010a; van Spronsen et al., 2021).

Inoltre, un altro aspetto molto importante da considerare è la questione legata alla variabilità dei target di Phe nel mondo: in USA, per esempio, il range di valori stabilito per tutti i pazienti con fenilchetonuria, indipendentemente dall'età, è tra 120-360  $\mu\text{mol/L}$  (Scriver, 2007; Mitchell et al., 2011; Vockley et al., 2014).

## **1.6 Sintomi e segni associati alla fenilchetonuria**

In origine, prima dell'avvento dello screening neonatale e del conseguente intervento terapeutico precoce, i pazienti non trattati per la fenilchetonuria erano maggiormente

inclinati a sviluppare una serie di sintomi gravi, tra cui disabilità intellettiva, epilessia, convulsioni, comportamenti psichiatrici di movimento, microcefalia, ipopigmentazione generalizzata della pelle, eczema e odore corporeo di muffa (Blau et al., 2010a).

Solo più tardi, in virtù dell'obbligo vigente in molti Paesi di effettuare uno screening precoce per la PKU tramite lo screening neonatale, la prognosi è diventata generalmente favorevole.

La possibilità di diagnosi ed intervento precoci ha permesso ai pazienti di prevenire la maggior parte dei deficit del SNC, al punto di poter raggiungere un adeguato sviluppo neurocognitivo e di godere di una buona qualità di vita; la maggioranza degli individui affetti, raggiunge gli standard educativi previsti, conduce una vita autonoma da adulto, instaura relazioni normali e trova un impiego professionale (Blau et al., 2010a).

Attualmente, soltanto nei Paesi che non dispongono di protocolli di screening neonatale vi è un rischio di diagnosi tardiva o PKU non trattata (Trefz et al., 2011; Narayanan et al., 2014).

Tuttavia, nonostante il trattamento della PKU nei primi giorni di vita del neonato contribuisca a prevenire i significativi deficit cognitivi e neurologici, anche i pazienti ben trattati possono manifestare difficoltà “nascoste”, come deficit di mielinizzazione, nel quoziente intellettivo (QI) e nelle funzioni esecutive (EF), lievi riduzioni della velocità di elaborazione mentale con conseguente scarso rendimento scolastico, difficoltà sociali e problemi emotivi che possono rimanere inosservati fino al peggioramento clinico (Azen et al., 1991; Moyle et al., 2007; Waisbren et al., 2007; Channon et al., 2007).

Questo accade poiché gli individui affetti da PKU non mostrano segni visibili della malattia e spesso non avvertono gli effetti a lungo termine di un minore controllo metabolico (Gentile et al., 2010); l'insorgenza dei sintomi lievi sono, infatti, associati alla gestione dei livelli di fenilalanina nel sangue (Blau et al., 2010a).

Per queste ragioni, i primi anni di sviluppo rappresentano una fase cruciale in cui i valori della Phe tendono a variare notevolmente (MacDonald et al., 2020): durante i periodi di malattia, vaccinazioni e dentizione, l'organismo potrebbe richiedere un consumo di energia maggiore e, quindi, presentare un innalzamento dei livelli di Phe (van Spronsen et al., 2021).

Gli studi di neuroimaging hanno descritto alterazioni della materia bianca correlate a

deficit nella mielinizzazione in specifiche aree della corteccia come possibile fattore secondario ad un aumento di Phe cerebrale e meccanismo determinante le disfunzioni neuropsicologiche (Pearsen et al., 1990; Surtees & Blau, 2000; Joseph & Dyer, 2003; Leuzzi et al., 2007). A sostegno di ciò, Anderson e colleghi (2007) hanno dimostrato il legame tra le anomalie presenti nella materia bianca e il danno neuropsicologo.

La metanalisi condotta da Moyle e colleghi (2007) ha individuato un QI medio sostanzialmente inferiore in pazienti fenilchetonurici rispetto al gruppo di controllo.

Un'altra metanalisi (Waisbren et al., 2007) mette in luce come il trattamento precoce e il decremento di Phe portano ad un netto miglioramento dell'outcome finale (Smith et al., 1990): in particolare, gli autori hanno rilevato che ad ogni innalzamento delle concentrazioni di fenilalanina di 100  $\mu\text{mol/L}$  si riscontrava una riduzione del punteggio totale del QI di 1.9-4.1 punti. Infine, un ulteriore studio (Anastasoae et al., 2008) ci suggerisce che, nonostante la concentrazione media di Phe possa influenzare le prestazioni cognitive, ciò che influisce maggiormente su di esse è invece la variabilità (SD) delle concentrazioni: è emerso infatti come ad ogni aumento di un punto nella deviazione standard (SD) della fenilalanina il QI si riduce di quattro punti, suggerendo così l'importanza della stabilità di tale amminoacido come fattore protettivo di possibili alterazioni cognitive (Arnold et al., 1998).

Gli effetti dannosi della PKU possono compromettere anche le funzioni esecutive, tra cui attenzione, memoria a breve termine, pianificazione, risoluzione dei problemi, inibizione comportamentale ed interazione sociale di molti bambini e adulti affetti da questa condizione (Anderson et al., 2002; Huijbregts et al., 2002; VanZutphen et al., 2007; Channon et al., 2007). In tale contesto, la metanalisi di Moyle et al. (2007), pone in evidenza difficoltà relative ad alcune funzioni come l'attenzione, l'inibizione, la velocità di elaborazione e il controllo motorio che sono state riscontrate in adolescenti e adulti affetti dalla malattia. Un altro contributo importante in questo ambito è il lavoro condotto da Leuzzi e collaboratori (2004) che mostra come il peggioramento delle capacità esecutive sia strettamente correlato ad uno scarso controllo metabolico dei bambini con PKU.

Tali difficoltà, in particolar modo la disattenzione e le difficoltà comportamentali, potrebbero influire negativamente sullo sviluppo emotivo e sullo strutturarsi di un buon senso di autoefficacia. Pianificazione, organizzazione ed inibizione comportamentale

sono invece fondamentali per ottenere un controllo metabolico adeguato in individui con PKU. Considerando che, tali capacità sono strettamente legate all'utilizzo delle funzioni esecutive, si potrebbe venire a creare un circolo vizioso tale per cui il paziente, non mostrandosi capace di una adeguata aderenza alla dieta, può essere a lungo esposto a concentrazioni di Phe elevate tali da compromettere ulteriormente le funzioni esecutive (Gentile et al., 2010).

Soprattutto nella fase dell'adolescenza e dell'età adulta, è emerso che i deficit di attenzione e delle funzioni esecutive possono influenzare anche le prestazioni lavorative (Kazak et al., 1988; Gilotty et al., 2002). In queste fasi di vita, in assenza di un trattamento efficace per lungo tempo, è stato inoltre segnalato un incremento di numerosi problemi medici, tra cui ipertonicità muscolare, atassia cerebellare e anomalie visive (Thompson et al., 1990; Rubin et al., 2013; Jaulent et al., 2020).

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con PKU mostrano un incremento di disturbi internalizzanti quali depressione e ansia, che sembrano essere collegati al quoziente intellettivo e al controllo molecolare dei pazienti (Gentile et al., 2010).

In conclusione, seppur la causa sottostante i molteplici deficit cognitivi e neurologici non sia ancora del tutto compresa, sembra che l'aderenza terapeutica ad una dieta a basso contenuto proteico sia di fondamentale importanza durante tutto l'arco di vita del paziente (Moyle et al., 2007; Gentile et al., 2008).

Tale regime alimentare, nonostante sia un forte peso per i pazienti e per le loro famiglie, permette di ridurre l'impatto che la malattia ha sullo sviluppo psicosociale del soggetto. Lo sforzo comune a tutti gli operatori ed i pazienti dovrebbe avere come obiettivo quello di oltrepassare i limiti che la dietoterapia implica (Enns et al. 2010; Gentile et al., 2010).

## **1.7 Screening neonatale e diagnosi**

Al giorno d'oggi, l'implementazione dello screening neonatale (NBS) nella maggior parte dei Paesi ha permesso di diagnosticare precocemente, nel periodo neonatale, un ampio spettro di malattie congenite, tra cui la fenilchetonuria (van Spronsen et al., 2021; Ministero della Salute, 2024). In Italia, inizialmente, l'NBS veniva effettuato solo per tre malattie: ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica e fenilchetonuria; solo successivamente, grazie alle innovazioni tecnologiche avanzate, è stato possibile ampliare lo screening neonatale ad un più vasto gruppo di malattie, oggigiorno definito

Screening Neonatale Esteso (SNE), reso obbligatorio secondo quanto disposto dalla legge n.167/2016 (Legge 19 agosto 2016 n.167).

Dal momento che i neonati con deficit dell'enzima PAH non presentano sintomi visibili dell'iperfenilalaninemia, è di fondamentale importanza che ogni neonato venga valutato nel minor tempo possibile affinché, in caso di positività, possa essere immediatamente avviato il trattamento (Verkerk et al., 1994; Ministero della Salute, 2024).

Lo screening prevede la raccolta di poche gocce di sangue dal tallone del neonato su un cartoncino di carta da filtro (cartoncino di Guthrie) per effettuare l'analisi degli aminoacidi nel sangue. Qualora il neonato sia affetto da iperfenilalaninemia, l'analisi degli aminoacidi nel sangue rivelerà un innalzamento delle concentrazioni di fenilalanina ( $>120 \mu\text{mol/L}$ ), normali o ridotti livelli di tirosina (rapporto fenilalanina/tirosina  $>1.5$ ) e una normale concentrazione dei restanti aminoacidi.

Il momento esatto del prelievo varia da Paese a Paese; in Italia, viene effettuato presso il centro nascita tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato, prima della sua dimissione (Blau et al., 2010a; van Wegberg et al., 2017; Alonso-Fernández, 2020; van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022; Ministero della Salute, 2024).

Attualmente esistono differenti metodologie di screening neonatale per la rilevazione dei livelli di Phe nel sangue. Il primo è un test di inibizione batterica sviluppato da Robert Guthrie (*vedi paragrafo Origini e scoperta della fenilchetonuria 1.2*), basato sul *Bacillus subtilis*, un batterio che richiede la fenilalanina per crescere. Si tratta di un test collaudato nel tempo, economico e molto semplice; tuttavia, è semiquantitativo e ha una sensibilità limitata, per cui sono possibili risultati inesatti (Chace et al., 1998; Blau et al., 2011; Mitchell et al., 2011; Alonso-Fernández, 2020; van Spronsen et al., 2021).

In seguito, per una migliore precisione e sensibilità nell'analisi dei livelli di Phe, sono stati introdotti ulteriori metodi. Uno di questi è l'analisi fluorimetrica (FMA), la quale utilizza una tecnologia di separazione cromatografica per rilevare l'aminoacido fenilalanina (Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022).

Un ultimo strumento ampiamente utilizzato per diagnosticare la PKU è la spettrometria di massa tandem (TMS).

La rilevazione di alti livelli di fenilalanina in assenza di PKU, ovvero di falsi positivi, può essere causata da numerosi fattori tecnici o clinici: un'eccessiva quantità di sangue analizzato, un'inappropriatezza nella preparazione del campione oppure la sinergia di

più aspetti (Hennermann et al., 2004; Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021). Al giorno d'oggi, grazie all'utilizzo della TMS, il tasso di falsi positivi è notevolmente diminuito. Questo approccio consente di esaminare più aminoacidi, oltre alle concentrazioni di Phe e Tyr, in ridotti volumi di sangue o plasma; inoltre, permette di identificare anche altri errori del metabolismo (Chace et al., 1998; Blau et al., 2011; Camp et al., 2014; Vockley et al., 2014; van Spronsen et al., 2021).

Poiché, come affermato in precedenza, non tutte le forme di HPA corrispondono ad una diagnosi di fenilchetonuria, possono essere necessarie ulteriori indagini per distinguere deficit di PAH e disturbi del metabolismo BH4 (Jervis, 1953). L'analisi delle pterine e dell'attività della diidrobiopterina reduttasi (DHPR) viene misurata in un campione di sangue per escludere che le concentrazioni di Phe e la positività registrata al primo screening siano causati da difetti nel *pathway* genetico della BH4 (Elhawary et al., 2022). In alcuni Paesi europei è possibile eseguire un test di carico di BH4 di 24 ore; durante il corso di questo test, il neonato viene trattenuto in ospedale e gli viene somministrato per via orale un carico di BH4 di 20 mg/kg di peso corporeo, misurando la sua concentrazione di Phe nel sangue prima della somministrazione e 8, 16 e 24 ore dopo il carico di BH4 (Blau et al., 2010b).

La "responsività" viene identificata nei casi di riduzione dei livelli di fenilalanina nel sangue di almeno il 30% (Bernegger & Blau, 2002); ciononostante, possono essere fissati obiettivi differenti per i singoli pazienti poiché non è stato stabilito un valore di cut off universale per il test di carico di BH4 (Blau et al., 2010a).

Al neonato verrà diagnosticata una carenza di BH4 se, entro le 8 ore dalla somministrazione, compare una chiara normalizzazione dei livelli di Phe; al contrario, verrà diagnosticata una PKU non responsiva al BH4 se le concentrazioni di Phe mostreranno una riduzione minima o nulla (Blau et al., 2010a). Tuttavia, tale risultato non può essere utilizzato per escludere definitivamente che il paziente abbia una forma di malattia non responsiva, poiché alcuni neonati risultati negativi al test di carico si sono successivamente dimostrati responsivi allo stesso test in età successiva (Anjema et al., 2016). La decisione di svolgere questo test successivamente è a discrezione dell'equipe medica, basandosi su dati clinici e genetici. Quando si svolge tale test in età avanzate, col fine di individuare la responsività del paziente alla terapia con BH4, la maggioranza dei soggetti può essere identificata con un test di carico BH4 con un carico

di 48 ore, mentre altri pazienti possono richiedere un protocollo più prolungato (Shintaku et al., 2004; Fiege et al., 2005; Mitchell et al., 2005; Evers et al., 2020; van Spronsen et al. 2021).

Solitamente viene effettuato anche un test genetico per fornire una conferma diagnostica definitiva e per determinare il fenotipo metabolico nel deficit di PAH. Grazie ai test genetici, è possibile acquisire una maggiore comprensione della forma della malattia, consentendo di personalizzare il trattamento in modo più preciso al fine di ottimizzare l'assistenza (Mitchell et al., 2011; Garbade et al., 2019).

È importante sottolineare che lo screening neonatale rappresenta solo la prima tappa di un percorso complesso che include la conferma diagnostica e l'eventuale presa in carico, con l'avvio di un successivo intervento terapeutico.

Prima dell'avvento dello screening, l'identificazione delle malattie genetiche rare avveniva solamente sulla base della sintomatologia, con un ritardo delle cure cliniche necessarie. Questo sottolinea quanto sia importante sottoporre tutti i neonati allo screening per la fenilchetonuria entro i primi giorni di vita; ciò richiede un'ottima organizzazione delle procedure logistiche e diagnostiche affinché il trattamento possa essere avviato nei primi giorni di vita. Inoltre, lo screening neonatale ha fornito la possibilità di iniziare insieme ai neogenitori un percorso che ha come primo obiettivo la protezione del piccolo dai danni neurologici che potrebbero derivare dalla malattia (Azen et al., 1991; Blau et al., 2011; van Spronsen, et al., 2017; Cazzorla et al., 2019).

## **1.8 Trattamento e gestione**

In virtù di quanto esposto finora, non esiste ancora una “cura” definitiva per la fenilchetonuria, a differenza di molte altre patologie; tuttavia, la PKU è stata la prima malattia genetica per la quale si è applicato un trattamento che, se iniziato nei primi giorni di vita del neonato, è in grado di prevenire la disabilità intellettiva (Azen et al., 1991; Mitchell et al., 2005; van Wegberg et al., 2017; van Spronsen 2021).

Il principale obiettivo del trattamento è il raggiungimento di un buon controllo metabolico dell'individuo. Tuttavia, dato il significativo impatto della dieta sulla qualità di vita (QoL) del paziente, è importante considerare anche altri aspetti come obiettivi che permettano di migliorare l'aderenza terapeutica; tra questi, il raggiungimento del benessere psicosociale dell'individuo, il supporto nell'acquisizione di un appropriato

stato nutrizionale e di crescita del soggetto ed infine, la facilitazione di uno sviluppo e un funzionamento neurocognitivo ottimale. Una buona aderenza alla dietoterapia permette di prevenire i principali deficit cognitivi e neurologici (Azen et al., 1991; van Spronsen 2021).

### **1.8.1 Terapia dietetica**

La terapia dietetica ha rappresentato un grande passo avanti nella comprensione e nel miglioramento degli esiti della fenilchetonuria e di altri disturbi del metabolismo, come il deficit dei carboidrati o degli acidi grassi. Tuttora costituisce la terapia d'elezione per la PKU, e richiede l'adesione del paziente ad un regime dietetico controllato per evitare o ridurre l'assunzione di Phe derivante dalla dieta (Cazzorla et al., 2019; van Spronsen et al., 2021). La dietoterapia è caratterizzata da tre aspetti: la restrizione dell'assunzione proteica proveniente da fonti naturali, l'integrazione con una miscela di aminoacidi a basso contenuto di Phe e il consumo di prodotti alimentari a ridotto contenuto proteico (Modan-Moses et al., 2007; van Wegberg et al., 2017; MacDonald et al., 2020; van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022). Riducendo così il consumo di proteine, diminuisce l'apporto non solo di Phe, ma anche quello di altri aminoacidi essenziali (come vitamine, minerali e carnitina), provocando un abbassamento dei livelli di vitamina B12, calcio e vitamina D (van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022).

Per bilanciare la carenza di tali micronutrienti, indispensabili per un corretto funzionamento del corpo, è necessario assumere integratori completi di vitamine e minerali e miscele di aminoacidi ricche di tirosina ma prive di fenilalanina, per prevenire ritardi nella crescita e fragilità ossea (Modan-Moses et al., 2007; Koura et al., 2011; Camp et al., 2014; van Spronsen et al., 2021; Elhawary et al., 2022). Al fine di consentire ai pazienti un regime alimentare il più simile possibile alle abitudini alimentari standard, vengono offerti loro alimenti a basso contenuto proteico che includono carboidrati e grassi, ottimi sostitutivi di alimenti di base come pane e pasta (MacDonald et al., 2020; van Spronsen et al., 2021).

Seppur il trattamento dietetico abbia evidenziato un'enorme efficacia nella prevenzione del danneggiamento dello sviluppo cognitivo, il raggiungimento del target terapeutico individuato non può sempre essere garantito (Strisciuglio & Concolino, 2014; van Spronsen et al., 2021).

Il significativo impatto della dieta sulla vita dei pazienti e delle loro famiglie implica frequentemente una mancanza di compliance alla terapia sin dai primi anni di vita; in passato, tali difficoltà potevano inoltre derivare dal fatto che gli alimenti dietetici disponibili erano carenti dal punto di vista delle proprietà organolettiche, della palatabilità e del contenuto di nutrienti (Scriver, 1971; Nayman et al., 1979).

Le conseguenze della mancanza di aderenza al trattamento sono particolarmente evidenti in differenti studi, che riportano una maggior frequenza di crisi epilettiche, episodi di spasticità degli arti inferiori, disturbi dell'attenzione, dell'umore, mnemonici e visivi in soggetti non aderenti alla dieta rigorosa (Thompson et al., 1990; Rubin et al., 2013; Bilder et al., 2016; Jahja et al., 2017).

Ad oggi, per favorire una maggiore aderenza, molte delle lacune nei prodotti dietetici sono state colmate grazie allo sviluppo di alternative terapeutiche e trattamenti dietetici più appetibili e a più alto contenuto calorico (Scriver, 2007; Feillet & Agostoni, 2010; Strisciuglio & Concolino, 2014). È il caso, per esempio, del glicomacropetide (GMP), ovvero una proteina naturale proveniente dal siero di latte del formaggio a basso contenuto di Phe, la quale arricchisce il sapore e migliora la varietà degli alimenti medici, con conseguente miglioramento dell'aderenza alimentare, nonché della qualità di vita dei pazienti (van Calcar et al., 2009; MacLeod et al., 2010; Strisciuglio & Concolino, 2014). Al fine di osservare un miglioramento dell'aderenza terapeutica da parte dei pazienti, la dieta deve essere personalizzata e regolarmente monitorata da parte dei professionisti sanitari cosicché non abbia effetti negativi sullo sviluppo e sullo stato nutrizionale dell'individuo (Knox, 1960; Rouse, 1966; Hanley et al., 1970; Mitchell et al., 2011).

### **1.8.2 Terapie farmacologiche**

Per quanto la terapia dietetica ricopra un ruolo cruciale nella gestione della malattia, il suo rispetto richiede notevoli sforzi, provocando molte difficoltà ai pazienti e influenzando sfavorevolmente l'aderenza al trattamento. Negli ultimi anni sono state sviluppate le terapie farmacologiche, offrendo un potenziale trattamento alternativo ai pazienti con PKU in grado di ridurre i livelli di Phe nel sangue e offrire quindi una maggiore flessibilità dietetica ai pazienti, permettendo loro una migliore qualità di vita. Queste ultime, in alcuni casi, hanno permesso di aumentare la tolleranza all'assunzione di fenilalanina fino a liberalizzare la dieta adottata fino a quel momento (Lichter-

Konecki & Vockley, 2019; Burlina et al., 2021b; van Spronsen et al., 2021).

La prima terapia farmacologica approvata inizialmente dalla Federal Drug Administration (FDA) nel 2007 e, l'anno seguente, dall'European Medicines Agency (EMA), fu la sapropterina dicloridrato, ovvero la forma sintetica della tetraidrobiopterina (BH4), lo chaperone naturale della PAH (European Medicines Agency, 2009; Burlina et al., 2021b). L'utilizzo di tale farmaco è solitamente indicato per i pazienti con una forma di malattia responsiva al medicinale, normalmente una PKU lieve o moderata, caratterizzate da una buona attività enzimatica residua (Burton et al., 2008). Il tasso di risposta (10%) diminuisce decisamente per gli individui con PKU classica (Bernegger & Blau, 2002).

La terapia con sapropterina, si basa sull'implementazione del cofattore necessario ad attivare l'enzima PAH, consentendo di migliorare il funzionamento del metabolismo della fenilalanina e quindi di ridurre i livelli nel sangue (Elhawary et al., 2022). Sebbene, in alcuni casi, l'assunzione di BH4 permetta di facilitare o liberalizzare la dieta, è bene che i pazienti trattati con tale farmaco continuino comunque a seguire una dieta a basso contenuto di Phe e/o a sottoporsi a regolari visite di controllo al fine di monitorare le concentrazioni di Phe e Tyr ematiche e lo stato nutrizionale e di crescita dell'individuo (Harding, 2010; Burlina et al., 2021b).

Come affermato in precedenza, la maggior parte dei pazienti responsivi può essere individuata tramite un test di carico di BH4. Un decremento delle concentrazioni di Phe pari o superiore al 30% rispetto ai livelli iniziali mostra una responsività alla terapia farmacologica (Fiege & Blau, 2007; Blau et al., 2010b; Strisciuglio & Concolino, 2014; Burlina et al., 2021b).

Inoltre, nei pazienti cosiddetti "responsivi", l'efficacia del trattamento è definita anche da un incremento della tolleranza alla Phe del 100%, che permette loro di mantenere concentrazioni di Phe all'interno degli intervalli target, nonostante l'introduzione di più proteine naturali attraverso la dieta (Burlina & Blau, 2009; van Wegberg et al., 2017; Muntau et al., 2019).

Seppur, tra i pazienti trattati, la terapia con sapropterina possa causare effetti avversi comuni come emicrania, rinorrea o dolore faringolaringeo (Elhawary et al., 2022), il trattamento con BH4 ha notevolmente migliorato la gestione quotidiana della malattia e la qualità di vita dei pazienti, come dimostrato negli adulti e nei bambini con PKU nello

studio di Longo e collaboratori (2015). Ciò non esclude l'importanza di valutare l'efficacia del trattamento a seconda dei casi al fine di identificare protocolli di dosaggio specifici per il singolo paziente (Blau & Erlandsen, 2004; Feillet et al., 2008; Burlina et al., 2021b).

Un'ulteriore terapia farmacologica di recente sviluppo è il polietilenglicole (PEG)-fenilalanina-ammoniaca liasi (PAL), conosciuta come Pegvaliase (Palynziq®).

Nel 2018, è stata approvata dalla Federal Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con alte concentrazioni di Phe (>600  $\mu\text{mol/L}$ ) che faticano a mantenere i livelli entro i target stabiliti, e, nel 2019, dalla European Medicines Agency (EMA) in Europa per i pazienti con un'età maggiore di 16 anni (EMA, 2019; Zori et al., 2019; Burton et al., 2020). Ora questa terapia è ampiamente diffusa in molti Paesi.

Questo trattamento permette di abbassare i livelli di Phe nel sangue sfruttando un meccanismo che converte direttamente la Phe in ammoniaca e acido trans-cinnamico, a prescindere dall'attività residua dell'enzima PAH o dallo chaperone BH<sub>4</sub> (Vockley et al., 2014).

La somministrazione della terapia prevede un programma altamente strutturato, che include la progressiva introduzione, prescrizione e mantenimento del dosaggio, il quale deve essere modificato in base alla risposta individuale del paziente: secondo le linee guida dell'SmCP (BioMarin Pharmaceutical), in caso di problemi di tollerabilità, è fondamentale modificare il dosaggio del farmaco o ampliare le tempistiche del programma per garantire una risposta efficace dell'individuo. Durante il trattamento con pegvaliase è inoltre importante che i pazienti siano costantemente monitorati da un'equipe sanitaria per assicurare la massima efficacia e per l'aggiustamento della dieta, caratterizzata da una graduale sostituzione degli alimenti medici con le proteine di alimenti naturali (Longo et al., 2019; Burlina et al., 2021b).

Seppur la maggioranza dei pazienti raggiunga l'efficacia terapeutica entro 18 mesi dall'inizio del trattamento, i risultati clinici hanno mostrato che il tempo di risposta alla terapia può oscillare tra gli individui. A questo proposito, è stato dimostrato che alcuni pazienti potrebbero richiedere fino a 30 mesi prima di ottenere un significativo decremento dei livelli di Phe ematici (Jorm, 2015; Gupta et al., 2018; BioMarin Pharmaceutical). L'efficacia del trattamento con pegvaliase è stata confermata da diversi

studi; una delle prime ricerche effettuate in questo ambito ha riportato un decremento medio dei valori del 51,1% in seguito ad un anno di trattamento con pegvaliase e del 68,7% dopo 24 mesi.

In aggiunta, il 50,1% dei partecipanti ha ottenuto concentrazioni di Phe ai limiti dei range della popolazione ovvero inferiori a 120  $\mu\text{mol/L}$  (Thomas et al., 2018).

L'inizio del trattamento e il dosaggio del farmaco rappresentano momenti estremamente critici a cui è importante porre particolare attenzione poiché l'introduzione del farmaco attiva, in tutti i pazienti, una risposta immunogenica, causando la produzione di anticorpi anti-PEG e anti-PAL. Inoltre, può provocare possibili eventi avversi molto variabili: da reazioni cutanee locali o generali fino, nei casi più gravi, a risposte anafilattiche (Gupta et al., 2018; Hausmann et al., 2019).

Alla luce delle considerazioni fatte finora, è essenziale valutare in maniera approfondita le caratteristiche cliniche e gestionali della malattia da parte del paziente prima di decidere l'avvio del trattamento (Burlina et al., 2021b).

### **1.8.3 Terapia genica**

Negli ultimi anni, i progressi nella genetica umana hanno portato all'emergere di nuove terapie di trattamento per la PKU, tra cui la terapia genica (Lichter-Konecki & Vockley, 2019). L'obiettivo terapeutico di tale trattamento è quello di correggere il difetto genetico che codifica per l'enzima PAH, offrendo una soluzione definitiva per la malattia (Kaji & Leiden, 2001). Attualmente, le terapie maggiormente attenzionate per il trattamento della PKU sono l'utilizzo di vettori virali adeno-associati ricombinanti (rAAV) o di vettori a DNA semplice non virali, l'alterazione del genoma con editor semplici e l'integrazione di mRNA nel locus PAH (Grisch-Chan et al., 2019).

In particolare, sino ad ora, i vettori AAV hanno mostrato il maggiore successo clinico nella terapia genica epatica in vivo: questi vettori trasferiscono i geni sani alle cellule epatiche dove normalmente l'enzima PAH è attivo.

Nei modelli animali, l'utilizzo delle nuove terapie è risultato promettente: è stato dimostrato che questo trattamento può ripristinare l'attività dell'enzima PAH e ridurre le concentrazioni di Phe nel sangue (Mochizuki et al., 2004; Baruteau et al., 2024).

Ad esempio, Rebuffat e colleghi (2010) hanno mostrato che i topi con deficit di PAH, in seguito all'inoculazione intramuscolare di vettori genici di PAH, mostrano un

notevole ripristino dell'attività enzimatica; inoltre, tale trattamento ha consentito di prevenire lo sviluppo degli esiti teratogeni associati all'iperfenilalaninemia (Jung et al., 2008).

Seppur la terapia genica rappresenti una potenziale soluzione per il trattamento di molteplici malattie metaboliche ereditarie, la sperimentazione negli esseri umani è un approdo recente (Chen et al., 2023). In prospettiva futura, la terapia genica offrirebbe ai pazienti affetti da PKU la possibilità di poter beneficiare di un trattamento che, differentemente dagli altri, potrebbe fornire una soluzione definitiva.

#### **1.8.4 Supporto psicosociale**

Al fine di migliorare i risultati terapeutici, la gestione dei pazienti affetti da PKU richiede di considerare anche aspetti che vanno al di là della gestione biochimica e del controllo della Phe nel sangue. La presa in carico del paziente e della sua famiglia avviene sin dal momento in cui viene comunicato il sospetto della presenza della patologia ai neogenitori, e questa comprende un trattamento che include sia gli aspetti medici che quelli psicologici e sociali. Tale trattamento necessita del lavoro integrato di un'equipe multidisciplinare esperta, costituita da medici, infermieri, dietisti e psicologi, che collaborano in maniera coordinata e che mirano al benessere e alla salute del paziente.

La figura dello psicologo riveste un ruolo fondamentale in tutte le fasi dell'iter diagnostico in cui il paziente e la famiglia si trovano: lo psicologo esperto in malattie metaboliche ereditarie agevola e migliora la comunicazione tra neogenitori ed équipe medica, nonché tra gli individui appartenenti al sistema familiare, permettendo loro di gestire l'attesa del risultato delle indagini. Inoltre, l'intervento di supporto psicosociale fornito dal professionista può costituire un'opportunità estremamente efficace e benefica per tali pazienti.

In virtù di quanto riportato, è possibile cogliere l'estrema importanza ricoperta dall'incarico dello psicologo nel supportare costantemente i neogenitori nel fragile meccanismo di ricostruzione di una nuova visione di loro stessi, del piccolo e della famiglia nel suo complesso, legittimando i loro vissuti e le loro emozioni (Feillet et al., 2010; Mitchell et al., 2011; Cazzorla et al., 2019).

Tuttavia, a livello nazionale, si osservano ancora notevoli carenze nella disponibilità di risorse psicologiche e supporto psicosociale per i neogenitori che hanno ricevuto una

comunicazione di positività. A tal proposito, lo studio di Bani e collaboratori (2024) ha messo in luce questa mancanza: su un totale di 23 centri NBS italiani reclutati, solo il 60.9% ha dichiarato di avere almeno una risorsa psicologica all'interno della propria équipe; inoltre, in più della metà dei colloqui con i genitori che ricevono una comunicazione di positività la figura dello psicologo non è mai coinvolta.

Come indicato anche dall'ultimo rapporto elaborato dal Centro Italiano di Coordinamento sullo screening neonatale, emerge la necessità di un progresso nell'accesso ai servizi psicologici e l'importanza dell'avvio di un percorso clinico, ma anche psicologico, con i pazienti e le loro famiglie che stanno attraverso un periodo alquanto delicato (Taruscio, 2022).

## **CAPITOLO II: L'IMPATTO DELLA GESTIONE DELLA MALATTIA SULLA VITA QUOTIDIANA DURANTE LA TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA**

### **2.1 Adolescenza ed emerging-adulthood**

L'adolescenza e l'emerging adulthood rappresentano due fasi della vita che, a differenza del periodo prenatale, dell'infanzia e della fanciullezza, sono difficilmente ascrivibili a confini precisi di età. Questo dipende per lo più dai cambiamenti sociali avvenuti nel corso del tempo, i quali hanno reso il passaggio meno netto (Souto Kustrín, 2007; Güemes-Hidalgo et al., 2017).

Le Nazioni Unite definiscono ufficialmente l'adolescenza come il periodo compreso tra i 10 e i 19 anni di età (Kuruvilla et al., 2016).

Nota anche come pubertà è una fase contraddistinta da una rapida crescita biologica e molteplici cambiamenti fisici, endocrini, neurologici, sociali ed emotivi che potrebbero rappresentare significative sfide e difficoltà nella vita di un giovane (Choudhury et al., 2008). Tali trasformazioni originano dall'attivazione dell'asse neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-gonadi e provocano eclatanti cambiamenti a livello somatico e comportamentale, principalmente nell'immagine corporea, nell'identità sessuale, nei comportamenti aggressivi e impulsivi (Sawyer et al., 2018; Hochberg & Konner, 2020). In un'ottica interculturale, questi cambiamenti avvengono in tutti gli individui, tuttavia, il concetto di adolescenza dipende dalla cultura di riferimento che, nel contesto della società occidentale, rispecchia un cambiamento significativo nella percezione della vita umana (Palmonari, 2011).

Al giorno d'oggi, infatti, assistiamo ad un forte anticipo dell'inizio dei cambiamenti puberali (Gluckman & Hanson, 2006). Queste trasformazioni precoci coincidono anche con una maggiore esposizione agli ideali di bellezza, promossi in particolare dai social media, con i quali gli adolescenti si trovano costretti a conformarsi nonostante il significativo impatto che hanno sullo sviluppo della loro immagine corporea.

Le ragazze che maturano precocemente, pertanto, affrontano spesso in solitudine i cambiamenti corporei che non rispecchiano gli standard culturali, il che provoca loro grande sofferenza, rendendole particolarmente vulnerabili allo sviluppo di un'immagine

corporea negativa. Anche i ragazzi spesso riferiscono un'elevata insoddisfazione corporea a causa di un posticipo nel raggiungimento degli standard culturali dominanti rispetto ai propri coetanei (Voelker et al., 2015).

Teorici e ricercatori esperti della maturazione adolescenziale hanno individuato tre differenti stadi, alle volte sovrapposti tra loro: prima, media e tarda adolescenza.

Il passaggio attraverso queste fasi rappresenta un'opportunità per i giovani di applicare le conoscenze apprese durante l'infanzia, di apprendere nuove capacità utili per diventare adulti consapevoli, nonché di sviluppare il pensiero astratto e cogliere le complessità della vita (Casas Rivero & González Fierro, 2005; Sanders, 2013; UNICEF, 2023).

L'adolescenza è stata inoltre considerata come un periodo fondamentale per lo sviluppo dell'identità, in cui l'individuo può esplorare diverse versioni di sé e compiere scelte decisive che influenzeranno differenti ambiti della vita (Voelker et al., 2015).

Parallelamente a ciò, l'adolescente comincia a distaccarsi dal contesto familiare, talora anche in maniera conflittuale, e ad avvicinarsi al gruppo dei pari che diviene sempre più centrale nel suo sviluppo identitario (Palmonari, 2011). Tale distanziamento permette loro di emanciparsi dalla condizione infantile e di internalizzare nuove identificazioni caratterizzate da aspetti sia adulti che tipici adolescenziali, fungendo da presupposto per accedere alla dimensione dell'adulthood intesa come nuova individuazione. Durante questa fase, è cruciale il ruolo dei genitori nel favorire il distacco del figlio e, allo stesso tempo, nel rivestire il ruolo di "base sicura" nei periodi di crisi (Corsano & Musetti, 2012).

Per un lungo periodo, è stato ipotizzato che la transizione dall'adolescenza alla prima età adulta avvenisse in maniera diretta e fosse determinata dall'ingresso dell'individuo in una relazione sentimentale duratura e/o nel matrimonio, dall'avvio di un'attività lavorativa a tempo pieno o dalla paternità. Nel nuovo millennio, a causa dei grandi cambiamenti culturali avvenuti nel corso degli anni, i giovani adulti spesso posticipano il raggiungimento di tali traguardi rispetto alle generazioni precedenti; Arnett nel 2000 ipotizzò che ciò avvenisse affinché i giovani potessero esaminare ogni possibile opzione della loro vita prima di assumere definitivamente un ruolo adulto, avviando così una nuova fase di sviluppo denominata *emerging adulthood* (Gilmore, 1990; Schlegel & Barry, 1991).

Il concetto di *emerging adulthood* (adulthood emergente) si riferisce ad un periodo di profonda insicurezza ed instabilità che riguarda gli individui di età compresa tipicamente tra i 18 e i 25 anni.

È una fase significativa della vita di una persona, definita da aspetti psicologici, sociali e demografici peculiari e contraddistinta da sfide importanti in termini di ruolo e sviluppo, differentemente dai tradizionali anni adolescenziali (Arnett, 2000; Shalet, 2004; Arnett, 2010; Côté, 2014).

Diversamente dal periodo puberale, il ritmo di crescita e l'aggressività diminuiscono, e l'apprendimento e la maturazione attenuano l'effetto causato dagli ormoni (Hochberg & Konner, 2020). Ciononostante, Blakemore e Choudhury nel 2006 sottolineano che si tratta comunque di una fase di maturazione post-adolescenziale, dimostrando che la maturazione cerebrale, come accade nella corteccia prefrontale, si estende fino a circa 25 anni.

Una prima differenza che distingue la maggior parte degli adulti emergenti dagli adolescenti è lo stile di vita: mentre gli adolescenti sono ancora maggiormente inseriti all'interno del nucleo familiare e scolastico, i giovani adulti cominciano a delineare i propri percorsi professionali, vivendo in maniera più autonoma ed indipendente.

Altre distinzioni riguardano il raggiungimento della maturità fisica, sessuale e l'acquisizione del ruolo di adulto con le conseguenti implicazioni legali dal punto di vista normativo (Arnett, 2000).

Tuttavia, l'adulto emergente non è ancora subentrato a pieno titolo nell'età adulta, sia nei fatti, sia nella propria comprensione e definizione personale. La sequenzialità dei ritardi nel raggiungimento delle fasi caratteristiche dell'età adulta genera un senso di incertezza tale per cui, per molti giovani adulti questo periodo diventa un limbo contraddistinto dall'essere considerati adulti legalmente e dalle insicurezze psicologiche tipiche dell'adolescente e che ostacolano la transizione (Palmonari, 2011). Inoltre, è un periodo in cui si riscontra un'elevata percentuale di insorgenza di disturbi psicologici come ansia e depressione che peggiorano la qualità di vita dell'individuo, la quale, potrà migliorare grazie al progressivo sviluppo cognitivo e sociale che il soggetto gradualmente raggiunge (Arnett, 2007; Arnett et al., 2014).

Il modo ed il percorso con il quale i giovani adulti decidono di superare questa fase, dipendono da molteplici fattori: le risorse personali, familiari e sociali dell'individuo,

l'interazione dinamica e reciproca tra l'adulto emergente e il suo contesto ed infine il supporto che ricevono durante questa fase (Arnett, 2000; Wood et al., 2018).

Concludendo, è importante sottolineare che l'adolescenza e l'età adulta emergente sono fasi già intrinsecamente complesse e ricche di sfide rilevanti.

La comparsa e la gestione di una patologia come la fenilchetonuria implicano inevitabilmente un adattamento continuo da parte dell'individuo, rendendo la transizione più complessa. Pertanto, sarà necessario fornire un adeguato e attento supporto affinché il giovane possa affrontare e superare adeguatamente le difficoltà aggiuntive legate alla malattia.

## **2.2 Transizione dall'assistenza pediatrica a quella adulta**

La valutazione della transizione dall'assistenza pediatrica alla medicina dell'adulto richiede di prendere in considerazione una fase della vita peculiare.

Come precedentemente osservato, l'adolescenza, così come l'emerging-adulthood, sono periodi caratterizzati da improvvisi e profondi cambiamenti emozionali, sociali e psicologici che provocano una rielaborazione identitaria dell'individuo, il quale, si trova coinvolto in un processo di controllo ed interpretazione degli eventi che si verificano nelle sue circostanze. Indubbiamente, la presenza anche di condizioni patologiche, possono complicare ulteriormente tale passaggio ed incidere sulla salute generale della persona (Simonelli, 2000; Bertelloni, 2010; Perino & Braidà, 2013).

La presenza di una malattia, soprattutto se rara e se comporta regolari ricoveri ospedalieri ed operazioni, complica il percorso adolescenziale ostacolando il desiderio di autonomia dell'individuo, la sua volontà di creare nuove relazioni con i coetanei e gli adulti significativi, nonché la sua integrità fisica, incrementando così il suo timore connesso all'aspetto fisico (Perino & Braidà, 2013).

Pertanto, nella gestione di adolescenti che soffrono di malattie rare, è importante la possibilità di ricorrere ad un sistema assistenziale che includa aspetti medici, etici e psicoeducativi affinché l'individuo non venga né adultizzato né considerato ancora come un bambino e nella sua presa in carico si tenga conto anche della dimensione soggettiva riportata rispetto ai cambiamenti adolescenziali (Bertelloni, 2010).

Il concetto di *transitional care* è basato sulla continuità e sulla qualità dell'assistenza fornita al paziente durante il passaggio dalla cura pediatrica a quella adulta.

In letteratura sono emerse differenti definizioni di “transizione”, ciascuna delle quali pone l’attenzione su differenti aspetti specifici (Perino & Braida, 2013).

Blum e colleghi (1993), per esempio, definiscono l’assistenza di transizione come "il movimento pianificato e mirato di adolescenti e giovani adulti con condizioni fisiche e mediche croniche da sistemi sanitari incentrati sui bambini a sistemi sanitari orientati agli adulti" (p. 570).

Scal e colleghi (2009), invece, descrivono la transizione come “il processo attraverso il quale i giovani affetti da patologie croniche sviluppano le competenze e si assicurano le risorse per garantire il soddisfacimento dei loro bisogni di assistenza sanitaria nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta” (p. 52).

Ciò che accomuna le varie definizioni è che gli adolescenti dovrebbero essere gradualmente informati e guidati durante la transizione da un’assistenza pediatrica a quella adulta affinché possano sviluppare le competenze fondamentali per soddisfare i loro bisogni.

Infatti, in quella pediatrica, gli operatori pongono maggiore attenzione alla famiglia, agli aspetti di crescita e allo sviluppo, ignorando spesso la crescente indipendenza dell’individuo, mentre in quella adulta, suppongono la completa autonomia del paziente e la sua capacità di acquisire la piena consapevolezza e controllo della propria malattia, lasciando troppa libertà all’individuo di autogestirsi (Viner, 1999; Stepien et al., 2021).

Negli ultimi anni è emersa una maggiore necessità di adottare procedure più efficaci di transizione; tale esigenza deriva per lo più dall’aumento dell’incidenza di malattie croniche, come asma e diabete, ma anche dai progressi della medicina, i quali hanno notevolmente migliorato l’aspettativa di vita di molti bambini malati, consentendo loro di sopravvivere fino all’età adulta.

Nonostante le promettenti prospettive, la preparazione ad un adeguato percorso di transizione risulta insufficiente, probabilmente a causa dell’assenza di significativi cambiamenti nella formazione e nell’atteggiamento dei professionisti sanitari (Viner & Barker, 2005).

Il passaggio all’assistenza sanitaria per adulti, in assenza di un corretto processo di transizione, potrebbe influenzare negativamente il proseguimento delle cure, la gestione della malattia e la qualità di vita degli individui (Stam et al., 2006; McManus et al., 2013).

Infatti, in numerose popolazioni di pazienti affetti da differenti malattie croniche, fra i quali il diabete, il trapianto di fegato, l'anemia falciforme, la malattia infiammatoria intestinale, la malattia renale cronica e la cardiopatia congenita, sono emersi esiti negativi associati ad una transizione insufficiente (Varty & Popejoy, 2020).

Gli studi successivi al trasferimento all'assistenza sanitaria per adulti mostrano che si riducono notevolmente le cure mediche ambulatoriali di routine e, viceversa, accrescono il tasso di non aderenza farmacologica, il numero di ricoveri ospedalieri, la frequenza di controlli al pronto soccorso e persino quella della mortalità precoce (Annunziato et al., 2007; Brousseau et al., 2010; Blinder et al., 2013; Fish et al., 2014).

Inoltre, le interviste condotte su adolescenti e giovani adulti, al fine di indagare la loro esperienza in questa fase di transizione, evidenziano che la maggior parte di essi considerava le proprie conoscenze e capacità di autogestione inappropriate per controllare la propria malattia, e che esistevano delle difficoltà nello stabilire un nuovo rapporto di fiducia con i professionisti operanti nel loro nuovo ambito sanitario (Asp et al., 2015; Bemrich-Stolz et al., 2015).

Dalle ricerche appare evidente la mancanza di una fase intermedia che faccia da ponte tra i due modelli assistenziali e che accompagni il paziente verso l'acquisizione della propria autonomia familiare e della propria responsabilizzazione.

A tal proposito, il concetto di *empowerment* assume un ruolo cruciale all'interno dell'assistenza sanitaria e, in particolar modo, nella transizione all'età adulta.

Small e colleghi (2013) definiscono l'empowerment del paziente come un processo risultante dalla comunicazione e dalla condivisione di informazioni riguardanti la malattia con il professionista sanitario. Tale processo promuove un miglioramento dei sentimenti di controllo ed autoefficacia, nonché della capacità di adattamento del paziente, offrendo a quest'ultimo la possibilità di cambiamento rispetto alla propria condizione.

Si tratta di un approccio di primaria importanza nel momento in cui si prendono in cura pazienti affetti da patologie croniche poiché permette di accrescere la loro collaborazione, consapevolezza e l'acquisizione di competenze psicosociali significative (Acuña Mora et al., 2020).

In questo contesto, studi precedenti hanno evidenziato che i pazienti con un maggior livello di empowerment, mostravano esiti clinici favorevoli, una qualità di vita e un

benessere personale ottimale e un miglior adattamento alla malattia e alla gestione del dolore (Bravo et al., 2015).

Le relazioni con persone significative, che siano operatori sanitari, familiari o coetanei, rappresentano aspetti che influenzano notevolmente il livello di empowerment dell'adolescente e gli altri esiti associati a tale costrutto.

Nello specifico, i genitori dovrebbero fungere da facilitatori di tale transizione, affinché l'adolescente possa assumere il ruolo di caregiver primario, pur rimanendo coinvolti nel processo in quanto "base sicura" per il giovane.

Gli operatori sanitari invece dovrebbero cambiare il loro atteggiamento e il loro interlocutore, rivolgendosi direttamente agli adolescenti in modo da poterli aiutare ad acquisire le capacità di autogestione necessarie per la transizione.

I pari, infine, cominciano ad acquisire un ruolo sempre più rilevante nella vita degli adolescenti; infatti, la presenza di altri giovani colpiti da malattie croniche viene considerata come un sostegno fondamentale durante il raggiungimento dell'età adulta (Fegran et al., 2014; Acuña Mora et al., 2020).

Per concludere, la letteratura ci suggerisce l'importanza che la preparazione per la transizione alle cure adulte dovrebbe rivestire nella pratica clinica.

Questo può essere interpretato anche alla luce di un numero sempre crescente di adolescenti che riporta la necessità di un migliore adattamento al cambiamento per incrementare la propria gestione della malattia. Inoltre, è essenziale che qualsiasi strategia di empowerment miri ad accrescere le competenze del giovane rispetto alla sua condizione cronica, alla conoscenza di sé stesso e agli strumenti a sua disposizione che consentono di affrontare la transizione con la massima efficacia (Tengland, 2008; Chen et al., 2017).

### **2.2.1 La transizione assistenziale nella fenilchetonuria**

Nonostante la vasta letteratura sulla transizione per le malattie croniche, sono pochi i centri europei che hanno definito precise linee guida per la transizione delle malattie metaboliche ereditarie (IMD).

L'elevato tasso di sopravvivenza di questi pazienti si è innalzato notevolmente, più del 90% di individui con IMD vive oltre i 20 anni e necessita, quindi, di cure specialistiche per tutta la vita. Tale cambiamento, richiede sempre più frequentemente che i pediatri

metabolici deleghino la presa in carico degli adolescenti affetti da tali patologie ai medici metabolici esperti nel trattamento dell'età adulta (Chabrol et al., 2018).

Tuttavia, lo studio condotto da Stepien e collaboratori (2021) mette in luce come, in Europa, il processo di transizione di pazienti con IMD è spesso inappropriato, non standardizzato e talora addirittura inesistente. L'81% dei dati è stato raccolto da operatori sanitari, prevalentemente pediatri metabolici (65.1%) dei quali solo il 39,7% è stato formato in maniera appropriata nella gestione dei pazienti adolescenti con disturbi metabolici.

Nella maggior parte dei centri non viene nominato un coordinatore di transizione (69,5%) e solo quasi la metà delle strutture (48,2%) offre al paziente un protocollo di transizione personalizzato. Infine, per via della scarsità di cliniche specializzate per il trattamento degli adulti, l'11% dei pazienti metabolici continua ad essere trattato in ambito pediatrico durante tutto l'arco di vita.

Seppur in molti Paesi, tra cui l'Italia, la comunità sanitaria presti particolare attenzione alla fase di transizione di diverse patologie croniche, il passaggio dall'infanzia all'età adulta dei giovani pazienti che soffrono di fenilchetonuria risulta ancora molto difficile e non sufficientemente trattato (Stepien et al., 2021; Biasucci et al., 2022).

A tal proposito, Burlina e colleghi (2021a) hanno condotto un'indagine su sei centri metabolici specialistici con lo scopo di identificare gli aspetti clinici rilevanti, tra i quali emerge la carenza di un opportuno processo di transizione. Infatti, diversi pazienti adulti affetti da fenilchetonuria riportano di essere seguiti da un centro pediatrico specializzato sin dalla diagnosi iniziale.

Le principali ragioni associate alla perdita della motivazione nel corso della transizione sono state ricondotte al graduale processo di responsabilizzazione dell'individuo, al bisogno di rispettare un trattamento dietetico altamente impattante la vita della persona, all'inadempienza delle istruzioni terapeutiche, alla negazione della malattia, nonché all'inadeguata comprensione dei rischi legati alla malattia. È interessante evidenziare, infine, che i pazienti trattati con dietoterapia e BH4 hanno mostrato una maggior aderenza terapeutica e un monitoraggio più costante rispetto ai soggetti che seguono una dieta più rigorosa.

Nello stesso ambito, anche la ricerca di Borghi e collaboratori (2020) ha avvalorato la necessità di un ambiente clinico orientato ai pazienti adulti affetti da fenilchetonuria; in

assenza di tale contesto, quest'ultimi mostrano crescenti difficoltà psicologiche, emotive, pratiche ed organizzative, che generano la non aderenza e, persino l'interruzione, del trattamento.

Le linee guida europee sulla fenilchetonuria, così come il documento di consenso italiano riguardante la gestione e il trattamento farmacologico della malattia, sottolineano l'importanza di stabilire un protocollo terapeutico accurato e un approccio integrato multidisciplinare che includa un medico metabolico, un dietista e uno psicologo durante l'intera fase di transizione. Raccomandano, inoltre, che tale processo dovrebbe cominciare molto tempo prima del passaggio effettivo al contesto adulto, ipoteticamente a partire dai 12 anni di età (van Wegberg et al., 2017; Burlina et al., 2021b).

Considerate le poche pubblicazioni sul tema della transizione e i pochi centri che offrono assistenza sanitaria adulta per tali pazienti, la revisione di Biasucci e colleghi (2022) propone raccomandazioni pratiche per una transizione efficace dei pazienti con fenilchetonuria enfatizzando l'importanza che la pianificazione anticipata e il coinvolgimento dell'equipe medica, del paziente e dei suoi familiari rivestono nel percorso.

Analogamente alle malattie croniche in generale, anche nel contesto della transizione dei pazienti con fenilchetonuria è cruciale il ruolo dell'equipe medica nel responsabilizzare e nel promuovere la consapevolezza dei giovani pazienti.

Per sostenere una loro maggiore collaborazione, gli operatori sanitari dovrebbero favorire modalità di ascolto attivo, a discapito di quelle autoritarie o punitive: le prime offrono sostegno e aiuto al paziente per comprendere la malattia e i possibili esiti associati, focalizzandosi sul raggiungimento dei benefici del controllo metabolico; le seconde, invece, portano soprattutto ad un incremento del senso di isolamento e di colpa per la mancata adesione alla terapia prescritta.

Un esempio di strategia da cui possono trarre beneficio adolescenti e giovani adulti è incitarli a fornire feedback positivi ogni qualvolta le concentrazioni di fenilalanina ematica sono nel range target, piuttosto che solo quando non sono monitorate e quindi, elevate (Burton et al., 2022).

Considerata l'estrema importanza del monitoraggio regolare dei livelli di fenilalanina nel sangue dei pazienti, un altro metodo che è risultato efficace nell'aumentare l'indipendenza e l'autoefficacia dei giovani pazienti è la comunicazione diretta del valore

rilevato sul loro cellulare. Questa informazione permette loro di conoscere costantemente i livelli di fenilalanina nel sangue e, pertanto, di regolare tali concentrazioni con maggiore consapevolezza, migliorando la propria aderenza terapeutica.

Concludendo, un programma di transizione graduale è essenziale affinché un paziente con una rara malattia metabolica, come la fenilchetonuria, possa diventare totalmente indipendente e in grado di prendersi cura della propria salute per tutta la vita (Stepien et al., 2021).

## **2.3 Implicazioni psicosociali della fenilchetonuria in adolescenti e giovani adulti**

### **2.3.1 Qualità di vita**

La qualità di vita (QoL) è un costrutto multidimensionale che mostra come la malattia e la sua gestione influenzino la percezione soggettiva del funzionamento e del benessere del paziente, da un punto di vista fisico, psicologico e sociale, indipendentemente dai sintomi clinici chiaramente visibili. La fenilchetonuria è una condizione relativamente benigna, con una buona funzionalità fisica soggettiva e un basso numero di ricoveri ospedalieri; tuttavia, l'aderenza ad una terapia dietetica rigorosa, unitamente alle potenziali e sottili anomalie cognitive, possono incidere sulla qualità di vita di numerosi pazienti e su quella delle loro famiglie (Simon et al., 2008; Bosch et al., 2015).

Dal momento che la dieta dovrebbe essere mantenuta per tutta la vita, i pazienti con fenilchetonuria devono sottoporsi a frequenti esami del sangue, diverse valutazioni dietetiche e aggiustamenti, i quali, nel complesso, rappresentano fattori di stress (MacDonald et al., 2010; Vockley et al., 2014).

Per tale motivo, la valutazione della QoL è uno strumento estremamente efficace che permette al clinico di acquisire informazioni rilevanti sulle possibili aree di preoccupazione dei pazienti e, quindi, promuovere la loro QoL e il loro benessere, offrendo un'assistenza migliore (Simon et al., 2008).

In letteratura gli studi che hanno indagano la QoL di pazienti affetti da fenilchetonuria hanno fornito risultati discordanti: alcuni evidenziano una significativa differenza negativa rispetto ai controlli sani, mentre altri non hanno mostrato tali discrepanze (Jahangiri et al., 2024). Una possibile risposta a questa mancata corrispondenza viene

data da Bosch e colleghi (2015) i quali enfatizzano la scarsa sensibilità degli strumenti di misurazione generici utilizzati nel rilevare le particolari difficoltà di pazienti con fenilchetonuria.

Infatti, come mostrato nei lavori successivi, non tutti gli studi hanno utilizzato strumenti specifici, incorrendo nell'errore di esplorare aspetti troppo generici e non strettamente ascrivibili alla PKU.

Lo studio di Cazzorla e collaboratori (2014) ha indagato la qualità di vita correlata alla salute, nonché i suoi possibili predittori come genere, tipo di trattamento, livello di istruzione e stato occupazionale, in un campione clinico di 43 pazienti con fenilchetonuria di età compresa tra i 6 e i 35 anni. Tramite l'utilizzo del Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) per i pazienti pediatrici e il punteggio QoL dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHOQOL-100) per i pazienti adulti, è emerso che la percezione del benessere soggettivo non differiva considerevolmente dai dati normativi.

Tuttavia, i livelli medi di fenilalanina nell'ultimo anno e il valore rilevato il giorno della valutazione correlavano in maniera significativa con la qualità di vita dei pazienti, a prescindere dalla forma di gravità della malattia.

Inoltre, nei pazienti adulti, la QoL era significativamente più bassa nel genere maschile e negli individui con un livello di istruzione o di occupazione inferiore.

I risultati riguardanti la fascia pediatrica, al pari di quelli relativi alla fascia adulta, infine, suggeriscono che una forma meno severa della malattia influisce positivamente sulla qualità di vita di questi pazienti.

Un secondo studio (Simon et al., 2008) ha coinvolto 67 pazienti con PKU di età pari o superiore a 17 anni, con lo scopo di indagare la qualità di vita attraverso il questionario Profile of Quality of Life in the Chronically Ill (PLC) come possibile parametro importante per una valutazione globale del successo del trattamento.

Sebbene non siano risultate differenze rilevanti rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con un'età inferiore ai 25 anni hanno manifestato meno sintomi specifici della malattia, le donne hanno riportato livelli inferiori di umore positivo e funzionamento psicologico, registrando tuttavia punteggi più elevati di benessere sociale.

Nonostante una maggior tendenza verso un'indipendenza inferiore o ritardata e difficoltà nella formazione di rapporti interpersonali adulti, i pazienti di questo studio hanno mostrato una formazione scolastica e una carriera professionale coincidente all'incirca al

gruppo di confronto, indicando come la PKU precocemente trattata possa, comunque, portare ad un sano adattamento psicologico.

In un ulteriore studio, di Das et al. (2014), è stata indagata la qualità di vita in relazione alle abitudini alimentari e al controllo metabolico di un gruppo di pazienti adolescenti e giovani adulti con fenilchetonuria classica e trattata precocemente.

I risultati mostrano che il loro umore correlava con le concentrazioni medie retrospettive di fenilalanina nei primi 10 anni di vita: i soggetti con un controllo metabolico più efficace tendevano ad avere un umore migliore.

Infine, uno dei pochi studi che, tramite l'utilizzo dello strumento generico PedsQL, ha rilevato risultati Qol significativamente più bassi in un gruppo di pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni rispetto al campione normativo, è stato condotto nel 2018, in Brasile, da Neto e colleghi. Tale studio suggerisce, inoltre, che una buona adesione al trattamento correla ad una migliore qualità della vita, mostrando che una gestione efficace della malattia può ottimizzare sia gli esiti clinici sia il benessere del paziente.

Grazie allo sviluppo e alla validazione di specifici questionari sulla qualità della vita correlata alla salute per la fenilchetonuria, le misurazioni appaiono più mirate e permettono di cogliere aspetti propri della malattia (Regnault et al., 2015).

L'utilizzo del Phenylketonuria – quality of life questionnaire (PKU-QOL), si è dimostrato essenziale su due livelli: dal punto di vista della gestione della malattia, consentendo al clinico di monitorare nel corso del tempo la qualità di vita del paziente e di fornire assistenza alla sua esperienza psicologica ed emotiva, ma al contempo dal punto di vista della ricerca poiché ha permesso di cogliere gli aspetti più rilevanti di questo costrutto, fondamentali per stabilire il grado di benessere di un paziente.

In uno studio internazionale di Bosch et al. (2015) condotto in sette paesi europei, che ha utilizzato i questionari specifici PKU-QOL, adolescenti e adulti hanno complessivamente riportato la propria condizione di salute generale come buona o molto buona.

Ciononostante, in tutte le fasce d'età, sono emersi punteggi più elevati nei domini relativi all'impatto emotivo della fenilchetonuria e della sua gestione nella vita quotidiana, in particolare nell'ansia per i livelli di fenilalanina ematici e nel senso di colpa connesso alla scarsa aderenza alle restrizioni dietetiche o all'assunzione di integratori.

In tutte le versioni del questionario per i pazienti, sono stati rilevati punteggi elevati anche nelle aree relative alla stanchezza e all'impatto del gusto delle miscele aminoacidiche, denotando così la scarsa palatabilità di tali prodotti.

Inoltre, la gravidanza rappresenta un aspetto di grande rilievo: in tutti i gruppi di pazienti le donne mostravano un punteggio significativamente più alto nel dominio che misurava l'ansia per i livelli di fenilalanina nel sangue durante la gravidanza, evidenziando il forte impatto sulla loro qualità di vita.

Infine, è stata riscontrata un'importante differenza nella QoL tra pazienti con diverse forme di gravità della malattia: gli adolescenti e adulti con PKU lieve o moderata riportano uno stato di salute migliore rispetto al gruppo di pazienti con PKU grave, che hanno riferito un impatto sociale e pratico maggiore della dieta e degli integratori, sensi di colpa associati alla scarsa aderenza dietetica, minor interesse per il cibo e tentazioni alimentari più forti. Questo effetto non è stato riscontrato negli adulti, verosimilmente a causa dei più ampi livelli target raccomandati.

Un altro studio (Alptekin et al., 2018) ha indagato per la prima volta la qualità di vita di pazienti con fenilchetonuria provenienti dalla Turchia, utilizzando il PKU-QOL.

I risultati mettono in evidenza come gli individui più giovani (fascia di età 9-11 anni) siano maggiormente colpiti negativamente dalla patologia, mentre, in generale, i sintomi più frequenti sono la stanchezza e la mancanza di concentrazione. Tutte le fasce di età hanno trovato il sapore degli integratori sgradevole; soltanto gli adolescenti (di età compresa tra 12 e 15 anni) hanno riportato difficoltà riguardanti la loro salute generale, gli esiti emotivi della PKU e la compliance agli integratori e alla restrizione proteica dietetica.

Uno studio di Becsei et al. (2021), che ha utilizzato il PKU-QOL, ha indagato i livelli di qualità di vita in relazione all'aderenza metabolica e alla gravità della malattia in un gruppo di adolescenti ungheresi di età dai 12 ai 18 anni.

Dai risultati è emersa una gravità moderata relativamente al dominio dell'irritabilità, dell'impatto emotivo della malattia, del senso di colpa in caso di scarsa aderenza agli integratori, dell'aderenza alla restrizione dietetica e del suo impatto pratico sulla vita.

È stato inoltre riscontrato che i ragazzi con minore compliance al trattamento riportavano più sintomi rispetto a coloro che mostravano un'aderenza migliore, i quali, piuttosto,

presentavano un minor piacere legato al cibo, quindi, un impatto più rilevante di tale dominio sulla loro qualità di vita.

Barta e colleghi (2020) hanno condotto uno studio osservazionale trasversale su pazienti adulti di età 25-40 anni con lo scopo di indagare gli esiti nel breve e nel lungo termine dell'aderenza alla dieta, esaminando la relazione tra i punteggi QoL e i livelli di fenilalanina dei pazienti. I dati rivelano che, nel lungo periodo, i pazienti con PKU classica con buona aderenza alla terapia mostravano punteggi QoL migliori rispetto a quelli con aderenza subottimale, mettendo in luce l'importanza di un buon controllo metabolico nel tempo.

Come dimostrato in letteratura, il trattamento con BH4 migliora l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo della fenilalanina e, pertanto, riduce i livelli di tale amminoacido nei pazienti con fenilchetonuria e permette di liberalizzare gradualmente l'assunzione di proteine nella dieta (Jahangiri et al., 2024).

In uno studio di Bosch et al., (2015) è stato dimostrato come l'utilizzo del farmaco sapropterina porti ad un aumento dei punteggi di qualità di vita nel gruppo di pazienti che assumevano BH4 rispetto a quelli che seguivano solamente la terapia dietetica; anche Cazzorla et al. (2014) e Huijbregts et al., (2018), hanno riportato risultati simili: sia nei gruppi pediatrici che in quelli adulti sono stati segnalati miglioramenti significativi nella qualità di vita dei pazienti in seguito all'introduzione del farmaco.

Tuttavia, anche in questo ambito, sono stati condotti studi che hanno portato a risultati contrastanti: sia nello studio di Ziesch et al. (2012) che in quello di Demirdas et al. (2013), non sono state riscontrate le differenze illustrate negli studi precedenti.

In entrambe le indagini non sono emersi cambiamenti significativi nella qualità di vita dei pazienti presi in esame correlati all'assunzione di BH4.

Anche se i pazienti con fenilchetonuria generalmente presentano una qualità di vita accettabile, è cruciale, alla luce degli studi presentati, realizzare interventi volti a migliorare ancora più il loro benessere generale per evitare che tale misura ostacoli il trattamento e la gestione della malattia.

### 2.3.2 Aderenza al trattamento

L'aderenza alla dieta a basso contenuto proteico e l'utilizzo di integratori di aminoacidi privi di fenilalanina rappresentano le più grandi sfide che i pazienti con fenilchetonuria devono affrontare.

Per un sano e corretto sviluppo dell'individuo è cruciale il mantenimento di tale trattamento lungo tutto l'arco della vita; tuttavia, se interrotto, è particolarmente arduo reintegrarlo nella vita quotidiana del soggetto, come evidenziato dallo studio di Schuett et al. (1985) in cui il 31% dei pazienti, ovvero 22 su 72 totali, che aveva cercato di riprendere la dieta era riuscito a seguirla solo per i 10 mesi successivi, interrompendola nuovamente in seguito. I restanti 50 soggetti (69%), invece, hanno seguito la dieta per una durata media di due anni e nove mesi.

Anche Bik-Multanowski et al. (2008) hanno evidenziato questa difficoltà, riportando che 29 pazienti su un totale di 53 (55%) sono stati in grado di raggiungere un'attenta aderenza dietetica per 3 mesi in seguito al reinserimento della dieta, mentre solo 10 di essi (19%) sono riusciti a seguirla per 9 mesi.

Nella prima età, il raggiungimento del controllo metabolico e l'aderenza alla dieta risultano favorevoli, verosimilmente grazie all'alto controllo genitoriale e al ridotto coinvolgimento dei coetanei. L'ingresso nella fase adolescenziale, tuttavia, compromette tale equilibrio, divenendo un problema significativo per il raggiungimento dei livelli di fenilalanina raccomandati (Macleod & Ney, 2010; Barta et al., 2020).

Infatti, durante tale periodo, il tasso di adesione dei pazienti alla dieta per la fenilchetonuria cala notevolmente (Bilginsoy et al., 2005).

A tal proposito, lo studio che ha visto la partecipazione di tre centri britannici e un centro australiano coinvolti nella gestione della PKU, ha rilevato che nei bambini con un'età inferiore ai 4 anni, i livelli di fenilalanina superavano il range target nel 30% dei casi, mentre nella fascia di età 15-19 anni questa percentuale aumentava fino all'80% (Walter et al., 2002).

L'impegno richiesto nella gestione della dieta rappresenta un vincolo per adolescenti e giovani adulti, influenzando sfavorevolmente le loro attività quotidiane e causando difficoltà nella preparazione dei pasti (Macdonald et al., 2010).

Considerando il significativo impatto sociale dell'adesione alla dieta, i giovani pazienti spesso presentano difficoltà nel costruire buone relazioni sociali, il che può ridurre

l'aderenza al regime dietetico, incrementando così il rischio di alterazioni intellettive, neuropsicologiche e comportamentali (Cazzorla et al., 2012; Bilder et al., 2013).

Infatti, seppur con un quoziente intellettivo generalmente nella norma, i pazienti adolescenti e adulti che hanno mostrato scarsa aderenza alla terapia dietetica, presentano una maggiore possibilità di sviluppare disturbi d'ansia o depressivi, disturbi da deficit di attenzione e iperattività, compromissioni nel funzionamento esecutivo, nonché ridotta concentrazione, difficoltà del sonno e mal di testa (Al Hafid et al., 2015).

I fattori che possono influenzare il livello di aderenza terapeutica sono molteplici, tra essi troviamo aspetti cognitivi, emotivi, fisiologici, culturali ed educativi, nonché il costo e l'accessibilità alle cure, la scarsa coesione familiare e le barriere linguistiche o culturali tra famiglie migranti e medici curanti (Macdonald et al., 2010).

Anche i numerosi controlli presso il centro clinico e, in alcuni casi, l'assenza di copertura di determinate spese incidono particolarmente sulla decisione di non aderenza.

Soprattutto in adolescenza i continui conflitti con le figure genitoriali e la percezione della condizione come stabile limitano l'adesione dei pazienti (Bilginsoy et al., 2005; Al Hafid et al., 2015).

Per esplorare le abitudini alimentari e i fattori psicologici interferenti la percezione della malattia e l'aderenza dietetica, Cazzorla e colleghi (2018) hanno progettato un sondaggio coinvolgendo 111 pazienti di età compresa tra 19 e 30 anni affetti da fenilchetonuria. All'interno del campione, l'83% dei soggetti seguiva esclusivamente un regime dietetico privo di fenilalanina mentre il restante 17% combinava il trattamento con l'assunzione di BH4.

Nonostante una percentuale significativa di pazienti riportasse un'elevata frequenza di sintomi riconducibili ad elevate concentrazioni di fenilalanina (come stanchezza, irritabilità, sbalzi di umore e difficoltà di concentrazione), poco meno della metà di essi (40%) non considerava la PKU una vera patologia.

L'80% dei partecipanti ha riferito un consumo abituale di alimenti a ridotto contenuto proteico, ma solo il 42% dei soggetti segue completamente una dieta povera di fenilalanina e il 18,5% assume giornalmente le miscele di aminoacidi.

Inoltre, più della metà dei pazienti mostra un'assunzione frequente di latticini (fino a 7 volte a settimana).

I risultati indicano anche come la socializzazione, la palatabilità, i viaggi, l'imbarazzo derivante dal consumo di miscele in ambienti esterni (come nel contesto lavorativo) e la loro scarsa facilità d'uso siano fattori che interferiscono con l'aderenza al trattamento; al contrario, i regolari esami e monitoraggi dei livelli di fenilalanina plasmatici presso il centro di riferimento, l'essere costantemente a conoscenza dello stato della malattia, il supporto familiare e la pianificazione di una gravidanza contribuiscono positivamente alla compliance del paziente.

Con l'obiettivo di esplorare le barriere al trattamento percepite dai pazienti affetti da PKU, lo studio di Teruya et al. (2020) ha sviluppato l'inventario *Phenylketonuria Perceived Barrier to Treatment Inventory*, somministrandolo a 23 pazienti con fenilchetonuria di età superiore ai 13 anni e ad 11 caregiver di ragazzi di età compresa tra 6 e 17 anni.

Tutti i limiti emersi riguardano principalmente aspetti psicologici, sociali, economici e logistici, con un numero maggiore di ostacoli avvertiti dai pazienti più maturi rispetto a quelli di età minore, verosimilmente a causa della loro maggiore responsabilità.

La sensazione di diversità, la paura dello stigma e del giudizio altrui e, di conseguenza, la difficoltà a partecipare ad occasioni sociali e ad interfacciarsi nelle relazioni interpersonali possono influenzare la riuscita del trattamento. Anche la scarsità delle opzioni alimentari e i costi della terapia, così come la distanza o l'incompatibilità degli orari del centro di riferimento specializzato rendono complesso il mantenimento di un regime dietetico appropriato.

Lo studio di Borghi et al. (2020), per avere una comprensione più approfondita dell'esperienza di giovani adulti affetti da fenilchetonuria, ha cercato di esplorare gli aspetti legati all'aderenza alla dieta e all'impegno nella gestione della loro malattia.

Tutti i 21 pazienti, di età compresa tra i 18 e 40 anni, hanno partecipato ad una sessione di co-creazione. La loro suddivisione in pazienti "*aderenti*" e "*non aderenti*" ha permesso di identificare caratteristiche specifiche di entrambi i gruppi.

Secondo i criteri di ricerca, i partecipanti "*aderenti*" avevano livelli di fenilalanina inferiori a 600  $\mu\text{mol/L}$  nei due anni precedenti lo studio e un'ottima aderenza alla dieta e alle cure; mentre i "*non aderenti*" mostravano livelli di fenilalanina superiori a 600  $\mu\text{mol/L}$  nell'anno precedente e scarso coinvolgimento nell'iter terapeutico.

I pazienti aderenti alla dieta hanno mostrato un atteggiamento mentale positivo nei confronti delle direttive terapeutiche, gestendole in maniera efficace. La consapevolezza delle conseguenze connesse alla mancata aderenza dietetica sprona tali pazienti ad aderire al regime alimentare, permettendo loro di preservare relazioni importanti e ricevere il supporto familiare e amicale, entrambi fattori motivanti il mantenimento dell'aderenza nel tempo. Invece, gli aspetti emotivi come una forte sensazione di angoscia, rabbia e impotenza demotivavano notevolmente il soggetto. Al contrario, i pazienti non aderenti alla dieta non accettavano pienamente la malattia e i suoi limiti, mostrandosi inconsapevoli delle sue conseguenze e non conformi ad una dieta rigorosa a causa dell'assenza di sintomi manifesti. Le preoccupazioni più rilevanti erano il disagio e l'imbarazzo per la diversità imposta dalla malattia, da cui derivano le difficoltà nel descrivere la loro condizione e la paura di non essere compresi.

Entrambi i gruppi hanno invece espresso la necessità di un ambiente clinico per adulti in cui poter essere maggiormente assistiti durante le cure.

Dunque, la realizzazione di servizi assistenziali per adulti con fenilchetonuria e un maggior supporto fornito al paziente nel riconoscere ed integrare la malattia nella visione di sé possono migliorare in maniera significativa l'impegno e l'aderenza nel corso della vita.

Uno studio di Beghini et al. (2024) ha indagato l'influenza della compliance al trattamento durante l'adolescenza, del numero medio di controlli annuali presso la clinica di riferimento nello stesso periodo e dell'età della prima visita dopo il compimento dei 18 anni in pazienti con PKU.

I risultati hanno messo in evidenza l'estrema importanza di fornire supporto durante la transizione all'età adulta, indicando come la scarsa aderenza dietetica durante l'adolescenza è un elemento di rischio significativo in quanto aumenta la probabilità di perdere il contatto con il follow-up medico, inducendo così i pazienti adulti a non partecipare regolarmente ai controlli clinici necessari per la gestione della malattia, mettendo a repentaglio la loro salute futura.

Un altro studio di Cazzorla et al. (2012) ha esplorato l'aderenza percepita al trattamento e la percezione circa l'impatto della malattia nella vita quotidiana di pazienti con IMD, utilizzando i dati raccolti dal WHOQOL-100 sulla QoL e da un'intervista semi-standardizzata. Secondo il numero totale di soggetti reclutati, il gruppo di pazienti con

fenilchetonuria è il più rappresentativo poiché composto da 15 assistiti di età compresa tra 19 e 30 anni.

I dati hanno dimostrato che i pazienti con PKU riportano una percentuale molto più bassa (33%) di aderenza al trattamento rispetto a coloro trattati farmacologicamente (68%), al gruppo di pazienti sottoposti a trattamento dietetico eccetto PKU (78%) e, infine, ai pazienti con malattia di Fabry (92%), evidenziando importanti differenze nell'impatto dei vari tipi di trattamento.

Pertanto, i pazienti con PKU percepivano il loro trattamento come significativamente rigido e vincolante la vita quotidiana, mostrando così una ridotta compliance terapeutica. Durante le interviste, infine, sono emerse svariate difficoltà in merito alla sfera sociale e alimentare: in particolare, poiché l'aderenza alla dieta rende evidente la malattia, tali pazienti tendono a celare qualsiasi rimando alla loro condizione cronica per conformarsi al meglio ai loro coetanei.

Nello Utah, Bilginsoy e colleghi (2005) hanno valutato le pratiche di gestione e gli ostacoli ad un controllo efficace della dieta attraverso l'invio a domicilio di un questionario che includeva moduli separati per i caregiver di tutti i pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni e per i pazienti tra i 10 e i 18 anni di età.

Sono emerse differenze significative tra i punti di vista dei caregiver e dei ragazzi più grandi, rispetto alla visione della malattia: sebbene gli assistenti si siano mostrati più consapevoli delle conseguenze negative della mancata adesione alla dieta, questo aspetto non è stato riscontrato nei pazienti più grandi che, invece, erano infastiditi dalla necessità di seguire un protocollo di analisi per monitorare i livelli di fenilalanina.

I fattori che rendevano più difficile l'osservanza della dieta erano il periodo di attesa per il risultato del test, i limiti imposti alla vita sociale e lo stress connesso alla preparazione dei pasti e al costante monitoraggio dei livelli di fenilalanina.

Infatti, la maggior parte degli intervistati ha affermato che il monitoraggio domestico potrebbe semplificare la gestione della malattia, ottenendo un riscontro immediato dei livelli ematici.

Infine, Di Ciommo et al. (2012) e Sharman et al. (2013) hanno condotto studi qualitativi al fine di esplorare le esperienze dei pazienti affetti da fenilchetonuria, concentrandosi sui fattori che ostacolano o incoraggiano la loro compliance.

I primi autori hanno utilizzato interviste semistrutturate coinvolgendo 20 pazienti di età compresa tra 8 e 23 anni. I giovani, nonostante la mancata concettualizzazione della PKU come “malattia” a causa dell’assenza di sintomi soggettivi, hanno mostrato una buona conoscenza della loro condizione e una buona aderenza al trattamento dietetico. Quest’ultima sembra piuttosto legata ad un atteggiamento profondamente interiorizzato. Dalle interviste emergono, altresì, sentimenti di rabbia, vergogna, preoccupazione e imbarazzo che portano tali pazienti a sentirsi diversi rispetto i loro coetanei; di conseguenza, tendono ad evitare occasioni sociali (es. pranzi o cene fuori, vacanze con amici, gite scolastiche) in cui la condivisione del cibo risulta centrale.

Invece, Sharman et al. (2013) hanno condotto un focus group al quale hanno partecipato 8 pazienti affetti da fenilchetonuria di età compresa tra 14 e 18 anni.

I dati emersi indicano come gli adolescenti abbiano riscontrato maggiori difficoltà nello spiegare la complessità del loro disturbo ad altre persone, percependosi come diversi, e nel gestire le situazioni sociali. Inoltre, la tentazione di consumare cibi proibiti, la complessità di reperire alimenti adeguati al ristorante e, in misura minore, la difficoltà di leggere le etichette dei nutrienti incidono sull’aderenza dietetica.

Al contrario, il sostegno familiare e amicale e la consapevolezza che seguire la dieta aiuta a mantenere un funzionamento cognitivo nella norma sono stati identificati come fattori significativi e motivanti per mantenere la dieta.

### **2.3.3 Strategie di coping**

Nel contesto delle malattie croniche, le strategie di coping sono risorse psicologiche fondamentali poiché si riferiscono alle azioni intenzionali che il paziente adotta per gestire e superare gli ostacoli che la malattia comporta quotidianamente (Spaggiari et al., 2024). Trattandosi di un costrutto multidimensionale, il coping include anche comportamenti cognitivi e affettivi che permettono all’individuo di affrontare situazioni avverse insieme alle emozioni, pensieri e atteggiamenti correlati (Urzúa Morales & Jarne Esparcia, 2008; Compas et al., 2012).

Considerando la mutabilità delle richieste, sia interne che esterne, a seconda delle circostanze e del periodo di sviluppo del soggetto, affrontare una malattia cronica durante l’infanzia e l’adolescenza rappresenta sicuramente una situazione critica e stressante perché i giovani pazienti si trovano ad affrontare ricorrenti controlli ospedalieri e

trattamenti medici, in seno alla gestione del dolore, dei sintomi associati alla patologia e di restrizione delle attività quotidiane a causa della malattia (Torres-Ortuño et al., 2019). In letteratura esistono diversi studi che esplorano come i giovani pazienti cercano di affrontare le sfide quotidiane e l'impatto psicologico di vivere con malattie croniche, estremamente influenti la qualità di vita degli individui, quali il cancro, il diabete di tipo 1, il dolore addominale ricorrente, i tumori infantili, le malattie allergiche, emofilia e le malattie infiammatorie intestinali.

Gli studi sui pazienti pediatrici riportano l'utilizzo di numerose strategie di coping, soprattutto la ricerca di supporto sociale e l'evitamento, che risultano strettamente correlate all'adattamento emotivo dei soggetti (Landolt et al., 2002).

In particolare, la revisione di Compas et al. (2012) sottolinea come la richiesta di supporto sociale e le strategie di coping focalizzate sul problema, rispetto a quelle evitanti, risultano più efficaci per la salute mentale dei bambini affetti da condizioni croniche.

Campbell e collaboratori (2009), nel contesto della ricerca sul cancro pediatrico, hanno esaminato le funzioni esecutive, le strategie di coping e i problemi comportamentali ed emotivi in un gruppo di 30 bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 20 anni, sopravvissuti alla leucemia linfoblastica acuta infantile. È stato dimostrato come i pazienti con migliori funzioni esecutive utilizzassero strategie di coping più adattive, come l'accettazione, la ristrutturazione cognitiva, il pensiero positivo e la distrazione, rispetto a coloro che presentavano livelli inferiori.

Lo studio di Spaggiari et al. (2024) si è focalizzato sul coping di bambini di età compresa tra i 7 e 15 anni, affetti da cancro e diabete di tipo 1, con un campione di bambini sani che fungeva da gruppo di controllo. L'analisi dei risultati, raccolti grazie all'utilizzo della Children's Coping Strategies Checklist (CCSC), ha permesso di studiare la distribuzione delle strategie di coping nei tre gruppi considerati, mettendo in luce un'analogia frequenza di esse in tutti e tre i campioni. Tutti hanno mostrato un minor utilizzo di strategie di distrazione e ricerca di supporto rispetto ad altri stili di coping quali la pianificazione, l'accettazione e la ristrutturazione cognitiva, indicando una preferenza riguardo a strategie di coping maggiormente orientate al problema e all'adattamento cognitivo.

Il modello di controllo percepito di Weisz e colleghi (1984) ha differenziato diversi sottotipi di coping, suddividendoli in: controllo primario, finalizzato a modificare eventi e condizioni esterne; controllo secondario, volto a massimizzare l'adattamento a tali

situazioni; e controllo ceduto, che indica la mancanza di qualsiasi sforzo di coping. Seguendo il modello di Weisz (1984), altri studiosi hanno esaminato il coping negli adolescenti con diabete di tipo 1.

Jaser & White (2011), per esempio, hanno evidenziato come gli adolescenti con diagnosi di diabete di tipo 1 che utilizzano strategie di coping di controllo primario (come la risoluzione dei problemi) e secondario (ad esempio, accettazione e distrazione) mostrano una maggiore competenza sociale, una migliore qualità di vita e un buon controllo metabolico, mentre in merito al coping di disimpegno, sono stati ottenuti risultati opposti. Anche Graue e colleghi (2004) hanno trovato risultati simili allo studio di Jaser & White (2011), ad eccezione dell'utilizzo della pianificazione e del supporto strumentale tra i giovani, i quali sono stati associati ad una qualità di vita peggiore.

Infine, Edgar & Skinner (2003), riferiscono che l'uso della ristrutturazione cognitiva da parte degli adolescenti è correlato con una minore depressione e, analogamente all'uso del supporto sociale, ad un maggiore benessere positivo.

Le ricerche condotte da Compas et al. (2006) e Walker et al. (2005) si sono focalizzate sullo studio delle modalità di coping in pazienti pediatriche affette da dolore addominale ricorrente.

I primi autori hanno dimostrato come l'uso dell'accettazione, della rivalutazione cognitiva e della distrazione presupponevano livelli più bassi di sintomi depressivi e ansiosi e minori disturbi somatici; diversamente, l'utilizzo di negazione ed evitamento era associato a livelli sintomatologici superiori.

I secondi autori, invece, suggeriscono che l'impiego di strategie di coping passivo, come disimpegno comportamentale e catastrofizzazione, è correlato ad un adattamento peggiore, sostenendo piuttosto l'importanza di adottare strategie di coping più adattive, come l'accettazione e l'autoincoraggiamento. Quest'ultime sono modalità di coping accomodative che, sia nel breve che nel lungo periodo, offrono maggiori benefici al soggetto.

Lo studio di Iio et al. (2024), concentrandosi su giovani adulti tra i 18 e i 25 anni, esamina i fattori che concorrono alla salute mentale positiva di pazienti giapponesi con storia di tumore infantile o malattia allergica durante l'infanzia. Grazie all'utilizzo di interviste semistrutturate, è emerso come la capacità di affrontare lo stress fosse considerata un fattore protettivo per tali pazienti.

Alcuni partecipanti hanno riportato l'utilizzo di strategie di coping proattivo, cercando di gestire ed affrontare anticipatamente sfide future prima che si manifestino, altri, hanno riferito di utilizzare anche strategie di coping positivo, cercando di mantenere un atteggiamento ottimistico e di accettare la situazione associata alla malattia grazie al supporto familiare, medico e alla condivisione delle esperienze con altri giovani affetti da malattie croniche.

Nonostante queste ultime due strategie fossero maggiormente associate ad una migliore salute mentale tra gli individui, alcuni giovani pazienti indicano di aver utilizzato modalità di coping negativo, come la distrazione e l'evitamento, i quali erano comunque considerati fattori protettivi ma risultavano meno efficaci nel promuovere il benessere globale del soggetto.

Torres-Ortuño et al. (2019), hanno indagato le strategie di coping in pazienti adolescenti, giovani e adulti affetti da emofilia, evidenziando come la percezione della malattia e il comportamento nei confronti di quest'ultima influenzino il modo di affrontare la patologia. Infatti, i pazienti con buon comportamento di malattia e una sua migliore rappresentazione cognitiva adottavano strategie più positive, come il supporto sociale, la risoluzione dei problemi e la ristrutturazione cognitiva, rispetto a coloro che mostravano atteggiamenti maggiormente irritabili, ipocondriaci e socialmente ritirati.

Infine, Martino e colleghi (2023), per esplorare l'associazione tra le risorse psicologiche di pazienti con malattie croniche intestinali, come strategie di coping e meccanismi di difesa, e l'ansia, la depressione e la qualità di vita, hanno reclutato 84 pazienti di età superiore ai 18 anni. I dati relativi agli stili di coping sono stati ottenuti tramite il COPE-NVI-25 e rivelano che quelli maggiormente utilizzati sono stati l'atteggiamento positivo e la risoluzione dei problemi, i quali mostrano un'associazione negativa con l'alessitimia, ansia e depressione, indicando così una migliore qualità di vita e salute mentale per il soggetto. Al contrario, un ricorso più frequente all'evitamento e alla religione correla positivamente con l'alessitimia e i sintomi depressivi e ansiosi, segnalando un maggior disagio e una minore salute fisica dell'individuo.

Nonostante l'ampia letteratura sulle strategie di coping in numerose malattie croniche, la ricerca su come i pazienti con fenilchetonuria affrontino e gestiscano le difficoltà e lo stress psicologico legato alla malattia è estremamente limitata.

Tra le scarse analisi, questo costrutto viene discusso negli studi di Di Ciommo et al. (2012) e Sharman et al. (2013), precedentemente citati nel paragrafo “*Aderenza al trattamento*”.

Nel primo studio, i partecipanti riferiscono di adottare diverse strategie di coping per gestire le difficoltà associate alla PKU e la paura di essere diversi e di subire discriminazioni: alcuni preferiscono evitare completamente le opportunità di condivisione del cibo, mentre altri mostrano una tendenza a non perdere le occasioni di socializzazione, provando a mantenere un'apparenza di normalità e, in base al grado di relazione con l'altro, condividere informazioni rispetto alla loro condizione.

Nel secondo studio, invece, i focus group svolti con i giovani pazienti hanno messo in luce non solo le barriere da essi percepite alla compliance terapeutica, ma anche potenziali modalità di coping per superarle. Una tra queste è la possibilità di implementare interventi scolastici e fornire materiale educativo al fine di accrescere la consapevolezza degli altri studenti e degli insegnanti, alleviando così lo stress psicologico e la vergogna percepita dai giovani pazienti. Infine, un ulteriore fonte di motivazione, nonché strategia efficace per garantire un'alta aderenza terapeutica, è la visione di fotografie di individui affetti da fenilchetonuria non trattata che sottolinea le conseguenze derivanti da una scarsa compliance.

Dalla significativa carenza di studi che indagano come i pazienti affrontino le sfide e le difficoltà che la fenilchetonuria pone quotidianamente, si evince l'importanza di investire nella ricerca su tale argomento per ampliare la comprensione a riguardo, affinché i pazienti possano beneficiarne direttamente.

# **CAPITOLO III: LO STUDIO: “ESPLORANDO L’ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA PKU: UN FOCUS SU ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI”**

## **3.1 Obiettivi ed ipotesi**

La fenilchetonuria è una malattia cronica che richiede ai pazienti un impegno considerevole per gestire una dieta rigorosa a basso contenuto di fenilalanina e l’assunzione di speciali integratori alimentari per il fabbisogno proteico.

L’aderenza al trattamento dietetico è cruciale per prevenire complicanze neurologiche e migliorare la qualità di vita, ma è spesso complessa da mantenere, soprattutto durante l’adolescenza e l’età adulta, probabilmente a causa di fattori psicologici e sociali legati alla crescente autonomia e del peso emotivo e relazionale della malattia.

Il presente studio mira ad esplorare, in un gruppo clinico di adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 13 e 25 anni, l’impatto della malattia sulla loro qualità di vita, le strategie di coping che utilizzano per affrontare la complicata gestione della patologia e i fattori psicologici che influenzano la loro aderenza al trattamento e la loro consapevolezza della propria condizione.

Come primo punto, partendo da quanto suggerito da uno studio di Cazzorla e colleghi (2018) circa l’esigenza di approfondire le abitudini alimentari e i fattori psicologici e dietetici associati alla compliance al trattamento su pazienti adulti, questa ricerca si propone di indagare, in termini esplorativi, i medesimi aspetti in un gruppo clinico di adolescenti e giovani adulti.

Poiché in letteratura non sono presenti ricerche specifiche che indagano le differenze tra adolescenti e giovani adulti, questo studio mira ad offrire un contributo per colmare questa mancanza, cercando di focalizzarsi su queste due fasce di età, in quanto presentano caratteristiche peculiari e distintive che meritano particolare attenzione. L’analisi separata per i due gruppi di età è stata effettuata esclusivamente per alcuni aspetti, quali i sintomi correlati alla malattia e i fattori che influenzano e favoriscono la compliance.

In base a tali differenze, si ipotizza che durante l’adolescenza vi sia un consumo più elevato di fonti proteiche e, di conseguenza, una maggiore trasgressione dietetica rispetto a fasce d’età più avanzate (Bilginsoy et al., 2005). Verosimilmente tale fenomeno

potrebbe essere attribuibile a maggiori pressioni da parte dai coetanei e dal contesto scolastico, che non sembra influenzare allo stesso modo i giovani adulti.

Il secondo punto che tale ricerca intende indagare sono i livelli di qualità di vita e le differenti strategie di coping adottate da adolescenti e giovani adulti.

Sulla base dei risultati ottenuti in studi precedenti (Simon et al., 2008; Bosch et al., 2015) ipotizziamo che i partecipanti allo studio presentino livelli di qualità di vita complessivamente adeguati.

L'ambito delle strategie di coping, invece, è un tema ancora poco indagato nella fenilchetonuria. Le ricerche presenti in letteratura effettuate su giovani affetti da altre malattie croniche quali, per esempio, il cancro (Campbell et al., 2009; Spaggiari et al., 2024), il diabete di tipo 1 (Edgar & Skinner, 2003; Graue et al., 2004; Jaser & White, 2011), il dolore addominale ricorrente (Walker et al., 2005; Compas et al., 2006) e le malattie infiammatorie intestinali (Martino et al., 2023), suggeriscono l'utilizzo di numerose strategie di coping focalizzate sul problema che risultano strettamente correlate all'adattamento emotivo del soggetto, ad una sua migliore qualità di vita e maggiori competenze sociali. Di queste, alcune includono l'accettazione, l'autoincoraggiamento, la ristrutturazione cognitiva, il pensiero positivo e il supporto sociale.

Pertanto, è cruciale esaminare questo costrutto anche in soggetti affetti da fenilchetonuria, ponendo particolare attenzione alle strategie di gestione della malattia utilizzate da questi pazienti e valutando se adolescenti e giovani adulti adottano stili di coping differenti.

A causa della scarsa quantità di ricerche focalizzate sullo studio delle strategie di coping nei pazienti con fenilchetonuria, risulta difficile formulare previsioni sulle possibili differenze tra le due fasce d'età. Tuttavia, basandosi sugli studi condotti su altre malattie croniche, in particolare sul diabete di tipo 1 (Edgar & Skinner, 2003; Spaggiari et al., 2024), nel nostro gruppo clinico si ipotizza un uso simile di modalità di fronteggiamento, come il ricorso al supporto sociale e all'atteggiamento positivo, che sono strategie di coping orientate alla soluzione del problema.

Infine, l'ultimo obiettivo di questo studio è quello di indagare la presenza di eventuali associazioni significative tra l'aderenza al trattamento dei pazienti e le loro strategie di coping, nonché tra l'aderenza al trattamento e la loro qualità di vita. Inoltre, sono stati indagati possibili legami tra le modalità di coping utilizzate dai ragazzi e il grado di benessere generale che essi percepiscono in differenti aspetti della propria vita.

Considerando i risultati emersi in ricerche precedenti (Compas et al., 2012; Becsei et al., 2021; Martino et al., 2023), supponiamo che l'utilizzo di strategie di coping più adattive e una maggiore aderenza alla dieta correlino con una migliore qualità di vita per i pazienti, mentre l'uso di strategie di coping meno efficaci, come quelle evitanti, si dimostri inefficace nel promuovere il benessere generale dei pazienti.

## **3.2 Metodo**

### **3.2.1 Partecipanti**

Sono stati invitati a partecipare i pazienti con fenilchetonuria seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I criteri di inclusione dei pazienti per il reclutamento erano: diagnosi di PKU classica confermata dallo screening neonatale ed età compresa tra i 13 e i 25 anni.

I partecipanti inclusi nello studio seguivano fin dalla nascita un trattamento dietetico a basso contenuto di fenilalanina, considerato la terapia d'elezione. Tuttavia, sono stati inclusi anche i pazienti che, oltre alla dieta, erano in trattamento enzimatico con Palynziq, con l'obiettivo di raggiungere una maggiore liberalizzazione della dieta.

L'unico criterio di esclusione dallo studio, invece, era un QI inferiore a 70.

Complessivamente sono stati contattati 26 pazienti, di cui 21 (81%) hanno partecipato allo studio: in totale erano 12 femmine (57%), 8 maschi (38%) mentre 1 paziente ha preferito non specificare il genere in cui si riconosceva (5%). L'età media dei partecipanti era 18.67 anni (ds=4.10).

Nel nostro campione, 17 pazienti (81%) seguivano esclusivamente una dieta a basso contenuto di fenilalanina, mentre 4 pazienti (19%) erano in trattamento con il Palynziq. Un totale di 12 pazienti (57.14%) ha riferito di essere primogenito e la maggior parte di essi è di origine caucasica (81%), mentre solo una piccola percentuale è di origine latina (n=3; 14%) e africana (n=1; 5%).

### **3.2.2 Procedura**

I partecipanti eleggibili sono stati contattati per completare una serie di questionari previsti dallo studio. La raccolta dati è avvenuta attraverso due modalità distinte: un

numero ristretto di partecipanti (n=5) ha compilato i questionari in forma cartacea in occasione della visita ambulatoriale di routine presso il centro di riferimento. Allo stesso modo, anche il consenso informato è stato compilato in formato cartaceo e, successivamente, le risposte sono state informatizzate.

La maggior parte dei pazienti (n=16), invece, ha ricevuto i questionari via e-mail e li ha completati online, fornendo il consenso in maniera equivalente.

È bene sottolineare che, per i pazienti di età compresa tra i 13 e i 17 anni, l'approvazione per partecipare allo studio è stata ottenuta da entrambi i genitori, prima della somministrazione dei questionari.

Infine, le informazioni relative alla malattia (livelli di Phe e Tyr) sono state ricavate dalle cartelle cliniche dei pazienti afferenti all'unità operativa di Malattie Metaboliche Ereditarie, sempre previo consenso informato.

### **3.2.3 Strumenti**

#### **3.2.3.1 Informazioni sociodemografiche e generali**

Le informazioni sociodemografiche e generali riguardanti i pazienti sono state acquisite combinando le risposte alla prima sezione dell'indagine utilizzata nello studio di Cazzorla et al. (2018), con domande aggiuntive create ad hoc per lo studio. Sono state ottenute informazioni rispetto all'età, al genere, all'etnia, alla situazione familiare, all'ambiente scolastico o lavorativo e al tempo libero.

#### **3.2.3.2 Indici biochimici: livelli di Phe e Tyr**

Le misurazioni rispetto all'andamento medio dei valori di Phe e Tyr risalgono all'anno precedente alla partecipazione allo studio, ovvero da luglio 2023 a giugno 2024.

Le concentrazioni di fenilalanina e tirosina sono state valutate attraverso due modalità principali. La prima prevede l'invio da casa di spot di sangue da parte dei pazienti; la seconda, invece, consiste nella raccolta dei livelli plasmatici di fenilalanina (Phe) e tirosina (Tyr) tramite prelievo di sangue durante le visite presso l'Azienda Ospedaliera di Padova.

In entrambi i casi, i campioni di sangue, una volta raccolti, vengono inviati ad un laboratorio specializzato per l'analisi.

### **3.2.3.3 Qualità di vita**

Per valutare il livello di qualità di vita è stato utilizzato il questionario *Phenylketonuria Impact and Treatment Quality of Life Questionnaire* (PKU-QOL; Regnault et al., 2015) ovvero uno strumento specificamente sviluppato per valutare l'impatto della malattia e del suo trattamento sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro genitori.

Nello specifico, nel presente studio sono state utilizzate la versione per adolescenti o per adulti. La prima è adatta per pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni ed è composta da 58 item; la seconda, invece, è specifica per i pazienti di età superiore ai 18 anni ed è formata da 65 item. Pertanto, le principali differenze riscontrate nelle due versioni sono attribuibili alle specifiche esperienze e sfide affrontate da due differenti fasce di età.

Entrambe le versioni sono articolate in quattro moduli: sintomi di PKU, PKU in generale, somministrazione di integratori proteici privi di Phe e restrizione giornaliera nella dieta. Le risposte vengono fornite su una scala Likert con punteggi da 0 a 4, dove un punteggio più alto indica un impatto negativo maggiore sulla qualità della vita.

Dopo aver completato il processo di scoring, si ottiene un punteggio totale, così come per ciascun modulo, compreso tra 0 e 100. In questo modo, un valore inferiore a 25 indica un impatto nullo o lieve della malattia sulla qualità di vita del soggetto, valori tra 25 e 50 denotano un impatto moderato, valori compresi tra 50 e 75 evidenziano un impatto significativo e valori superiori a 75 segnalano un impatto severo (Regnault et al., 2015).

### **3.2.3.4 Aderenza al trattamento**

Per valutare l'aderenza al trattamento dei giovani pazienti, è stata somministrata la survey utilizzata nello studio di Cazzorla et al., 2018, strutturata in due sezioni e composta principalmente da domande chiuse con opzioni di risposta predefinite o su scala likert, per misurare l'intensità o la frequenza di determinati aspetti.

La prima parte dell'indagine riguarda principalmente aspetti sociodemografici e clinici generali come i sintomi associati alla malattia, il monitoraggio dei livelli di Phe e la tolleranza proteica, mentre la seconda parte analizza le abitudini alimentari e le pratiche d'uso delle miscele aminoacidiche, nonché i fattori emotivi e psicologici che influenzano la percezione e l'aderenza dietetica.

### **3.2.3.5 Strategie di coping**

Per valutare le strategie di coping è stato somministrato il *Coping Orientation to Problems Experienced - Nuova Versione Italiana* (COPE-NVI; Foà et al., 2015) nella versione abbreviata e adattata per la popolazione italiana da 25 item.

Si tratta di un questionario progettato specificamente per valutare gli stili di coping in contesti ospedalieri, legati alla malattia, dove è fondamentale un monitoraggio costante delle capacità di adattamento dei pazienti, al fine di implementare quelle maggiormente efficaci.

Il COPE-NVI misura cinque dimensioni principali del coping: orientamento al problema, orientamento trascendente, attitudine positiva, sostegno sociale e strategie di evitamento. Le risposte vengono fornite su una scala likert a 6 punti (da 1=*di solito non lo faccio* a 6=*lo faccio quasi sempre*) e sommando i punteggi degli item corrispondenti a ciascuna dimensione è possibile ottenere il punteggio complessivo per una specifica strategia.

Un punteggio elevato indica un uso frequente della strategia di coping associata a quella dimensione, mentre un punteggio più basso suggerisce, al contrario, un raro utilizzo di tale strategia (Foà et al., 2015).

## **3.3 Analisi statistiche**

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software IBM® SPSS (Nie et al., 1975), utilizzando diversi test non parametrici per garantire l'affidabilità dei risultati.

In primo luogo, sono state effettuate analisi descrittive, coerentemente con lo studio di Cazzorla et al. (2018), per delineare il profilo del gruppo clinico riguardo le variabili sociodemografiche, cliniche e metaboliche e relative alle abitudini alimentari e ai fattori che promuovono e influenzano l'aderenza alla dieta, includendo anche la costruzione di grafici di frequenza per rappresentare la distribuzione delle variabili di interesse.

Inoltre, per confrontare i campioni divisi per età riguardo alla qualità di vita e alle strategie di coping è stato applicato il test di Mann-Whitney, un test statistico non parametrico utilizzato per confrontare le distribuzioni di due gruppi clinici di età differenti.

Infine, le possibili relazioni tra la qualità di vita, l'aderenza al trattamento e le strategie di coping sono state indagate tramite il coefficiente di correlazione di Spearman, un altro test non parametrico, efficace per valutare la forza e la direzione delle relazioni tra due variabili.

In tutte le analisi la soglia di significatività è stata fissata ad un  $p$ -value < .05.

### 3.4 Risultati

#### 3.4.1 Attitude

Come indicato nella *Tabella 1*, si possono osservare le caratteristiche sociodemografiche del gruppo clinico composto da 21 partecipanti.

Domande	Gruppo clinico (n = 21)
Patente di guida B (SÌ)	5 (23.81%)
Con chi vivi attualmente?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Da solo/a: 3 (14.29%)</li> <li>- Con la famiglia: 18 (85.71%)</li> </ul>
Sei sposato o hai un partner? (SÌ)	12 (57.14%)
Indicare il titolo di studio del padre:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Licenza elementare o media (8 anni di istruzione): 6 (28.57%)</li> <li>- Diploma di maturità (13 anni di istruzione): 7 (33.33%)</li> <li>- Laurea o diploma post-laurea (<math>\geq 16</math> anni di istruzione): 7 (33.33%)</li> <li>- Non specificato: 1 (4.76%)</li> </ul>
Indicare il titolo di studio della madre:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Licenza elementare o media (8 anni di istruzione): 8 (38.10%)</li> <li>- Diploma di maturità (13 anni di istruzione): 4 (19.05%)</li> <li>- Laurea o diploma post-laurea (<math>\geq 16</math> anni di istruzione): 8 (38.10%)</li> <li>- Non specificato: 1 (4.76%)</li> </ul>
Attualmente studi? (SÌ)	14 (66.67%)
Attualmente lavori? (SÌ)	3 (14.29%)
Il tuo incarico professionale prevede trasferte di lavoro? (SÌ)	0 (0.0%)
Pratichi attività sportiva? (SÌ)	14 (66.67%)

*Tabella 1:* informazioni su famiglia, ambiente scolastico o lavorativo e tempo libero del gruppo clinico (n=21).

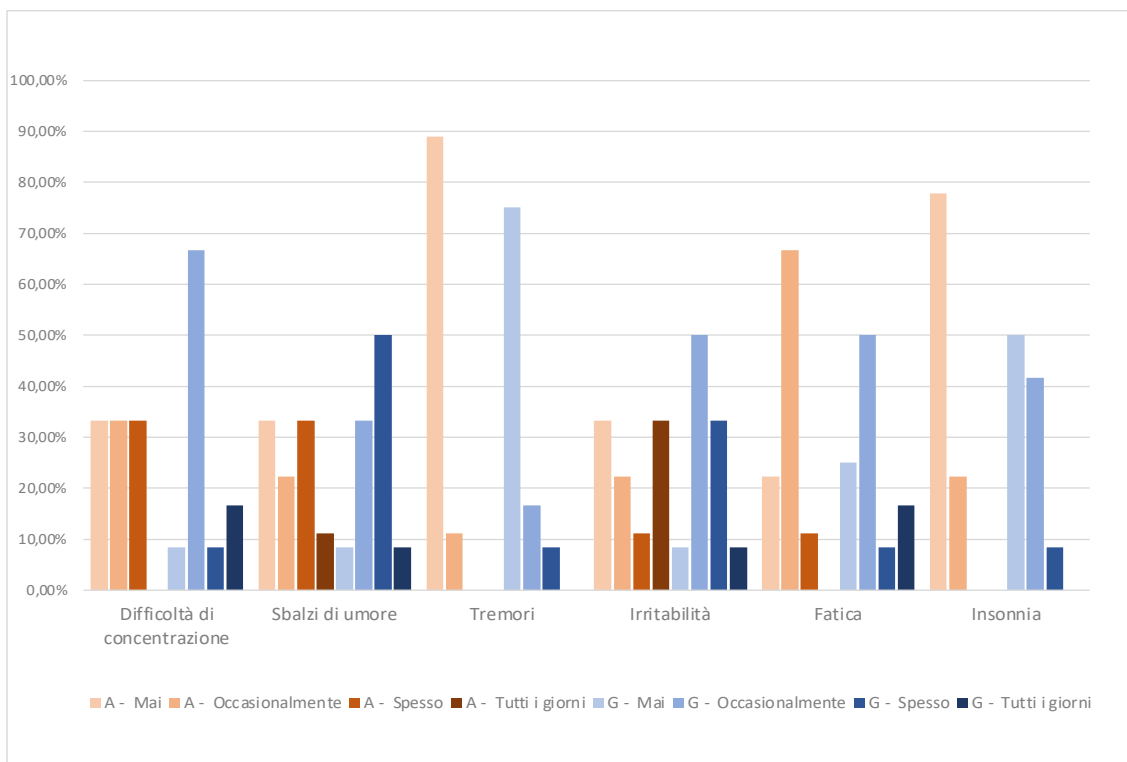


Figura 1: frequenze (%) dei principali sintomi che potrebbero essere attribuiti ad alti livelli plasmatici di PHE suddivisi per adolescenti (n=9) e giovani adulti (n=12).

Dai dati riportati nella Figura 1, si evince che il gruppo di adolescenti mostra una distribuzione più equilibrata del sintomo "Difficoltà di concentrazione" tra le categorie. Il gruppo di giovani adulti, invece, riporta una maggiore prevalenza di "Difficoltà di concentrazione" nella categoria "Occasionalmente".

Per il sintomo "Sbalzi di umore", il gruppo di giovani adulti mostra una prevalenza maggiore di soggetti che riportano la frequenza di tale sintomo "Spesso" (n=6) e "Occasionalmente" (n=4), mentre nel gruppo di adolescenti, la distribuzione appare più uniforme poiché una percentuale di partecipanti dichiara di non avere mai sbalzi di umore (n=3) e, al contrario, altri riferiscono di sperimentarli "Spesso" (n=3).

Entrambi i gruppi presentano differenze meno marcate in "Tremori" e "Fatica".

La maggioranza dei partecipanti dichiara di non avere mai tremori, con una percentuale più elevata di giovani adulti che li sperimenta "Occasionalmente" (n=2) e "Spesso" (n=1). Per quanto riguarda la fatica, invece, la maggior parte dei partecipanti segnala una bassa frequenza del sintomo.

Nel gruppo di adolescenti, l'irritabilità è presente soprattutto nelle categorie "Mai" e "Tutti i giorni", mentre nel gruppo di giovani adulti è più distribuita tra le categorie "Occasionalmente" e "Spesso".

Infine, il sintomo "Insonnia" mostra una distribuzione simile nei due gruppi, con una maggiore prevalenza nelle categorie "Mai" e "Occasionalmente".

<b>Domande</b>	<b>Gruppo clinico (n = 21)</b>
Pensi di essere ancora malato/a? (SÌ)	14 (66.67%)
Indicare il numero di visite di controllo fatte negli ultimi 2 anni, mediana [IQR]	2.00 [1.0-35.0]
Indicare se effettui un regolare follow-up dei valori plasmatici di fenilalanina? (SÌ)	14 (66.66%)
Qual è il valore massimo di fenilalanina negli ultimi 6 mesi?	- ≤ 600: 8 (44.44%) - 601-1000: 8 (44.44%) - > 1000: 2 (11.12%)
Assumi tetraidrobiopterina (BH4)? (SÌ)	0 (0.0%)
Segui una dieta a basso contenuto di fenilalanina? (SÌ)	19 (90.47%)
Mangi fuori casa a pranzo o a cena? (SÌ)	15 (71.42%)
Se sì, quante volte mediamente in una settimana? Media [SD]	1.90 (1.2845)
Indicare il numero di volte che assumi una miscela di aminoacidi al giorno, secondo il piano nutrizionale prescritto, Media [SD]	3.33 (0.913)
Indicare se si assumono cibi aproteici	- Mai: 1 (4.76%) - Occasionalmente: 2 (9.52%) - Abitualmente: 18 (85.71%)
Hai trovato difficoltà nel portare con te le miscele di aminoacidi mentre sei in viaggio? (SÌ)	7 (33.33%)
A tuo avviso quanto segui la dieta per la PKU? (Completamente)	12 (57.14%)

Tabella 2: caratteristiche cliniche/metaboliche e abitudini alimentari della popolazione in studio.

Dai dati riportati nella *Tabella 2*, emerge che la mediana del numero di visite mediche a cui i pazienti del gruppo clinico hanno partecipato negli ultimi 2 anni è di 2, con un range tra 1 a 35 visite.

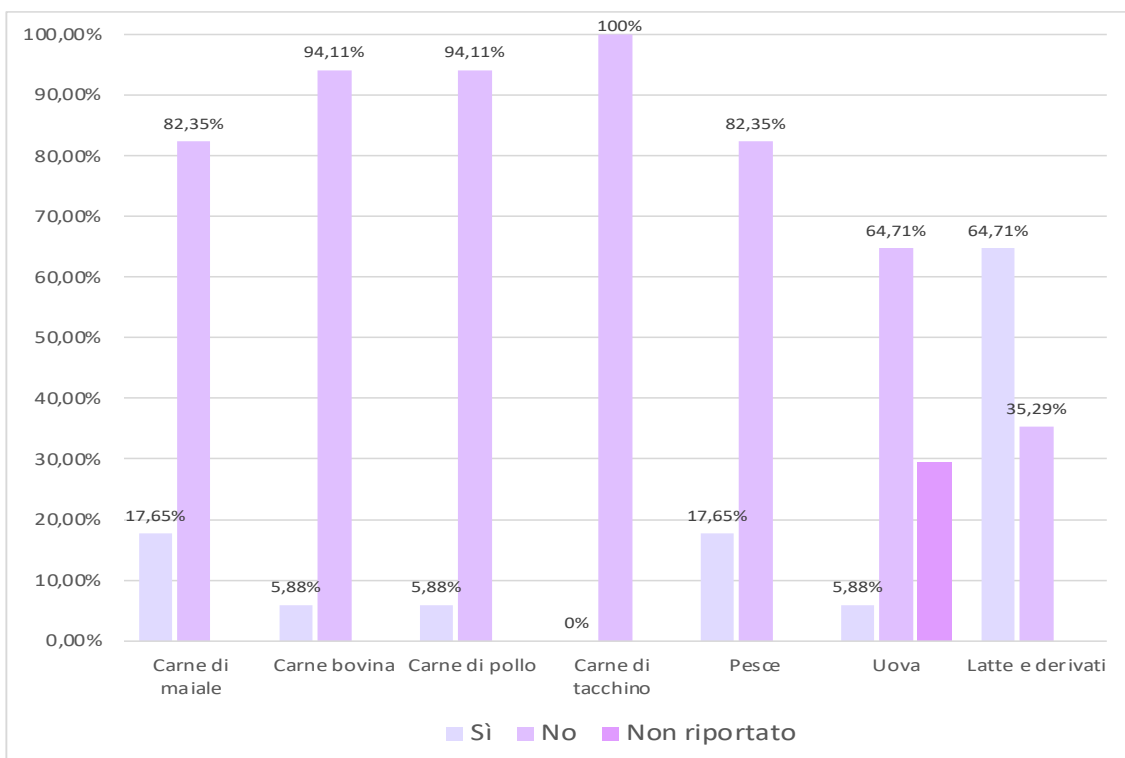
Il 66,66% dei partecipanti monitora regolarmente i livelli plasmatici di fenilalanina, e per quanto riguarda i valori massimi di fenilalanina negli ultimi 6 mesi, i risultati mostrano che il 44,44% dei pazienti ha riportato livelli pari o inferiori a 600  $\mu\text{mol/L}$ , mentre un altro 44,44% ha avuto livelli compresi tra 601 e 1000  $\mu\text{mol/L}$ ; solo l'11,11% ha superato i 1000  $\mu\text{mol/L}$ .

Seppur la maggioranza dei pazienti (90,47%) segue una dieta a basso contenuto di fenilalanina, solo il 57,14% di essi afferma di seguirla in modo completo.

La quasi totalità del gruppo clinico (85,71%) consuma abitualmente alimenti a basso contenuto proteico, con solo il 4,76% che non li consuma mai.

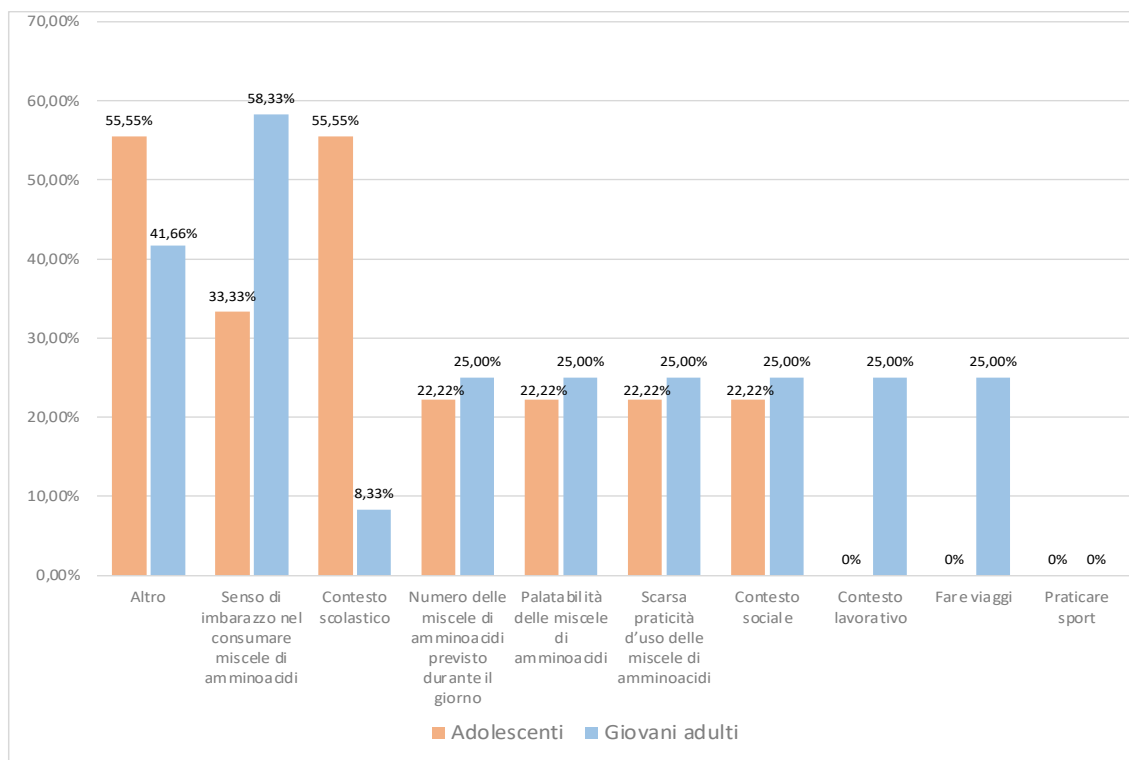
Infine, riguardo al consumo di miscele di aminoacidi, la media è di 3,33 assunzioni al giorno; in particolare, 13 pazienti (62%) assumono tali miscele a pranzo, cena e colazione, 5 (24%) a merenda e solo 1 paziente (4%) durante lo spuntino.

Il 33,33% dei pazienti dichiara di avere difficoltà a portare con sé queste miscele durante i viaggi.



*Figura 2:* frequenze (%) di pazienti che riferiscono il consumo di alimenti contenenti proteine, escludendo quelli in trattamento con Palynziq ( $n=4$ ).

Il consumo di fonti naturali di proteine è stato riportato nella *Figura 2*, indicando una maggiore assunzione di latte e prodotto caseari (il 65% dei pazienti ha riferito fino a 5 volte alla settimana). Il tasso di consumo di altre fonti proteiche, come carne e pesce, è stato di solito di 1-3 volte alla settimana.



*Figura 3:* frequenze (%) fattori che hanno interferito maggiormente con l'aderenza al consumo di miscele di aminoacidi per la PKU suddivisi per adolescenti (n=9) e giovani adulti (n=12).

Infine, nella *Figura 3* abbiamo analizzato i fattori che influenzano maggiormente l'aderenza all'assunzione di miscele aminoacidiche. Analizzando l'intero gruppo clinico, i fattori più rilevanti sono stati il senso di imbarazzo nel consumare miscele di aminoacidi quando si è fuori casa (47.62%), il contesto scolastico (28.57%) e altre ragioni non riportate (47.62%).

Seppur con una frequenza minore (23.81%), anche la palatabilità, la scarsa praticità d'uso, il contesto sociale e il numero di miscele di aminoacidi previsto durante il giorno sono risultati come fattori interferenti con l'aderenza all'assunzione di miscele di AA.

Esaminando invece le differenze tra adolescenti e giovani adulti, è emerso una prima discrepanza nel senso di imbarazzo percepito nel consumare miscele di aminoacidi fuori casa, che risulta più elevato nei giovani adulti (58.33%) rispetto agli adolescenti (33.33%). Diversamente, il contesto scolastico è stato segnalato più frequentemente dagli adolescenti (55.55%) rispetto ai giovani adulti (8.33%).

Inoltre, i giovani adulti hanno indicato i viaggi (25%) e il contesto lavorativo (25%) come fattori interferenti, aspetti che non sono emersi nei pazienti più giovani.

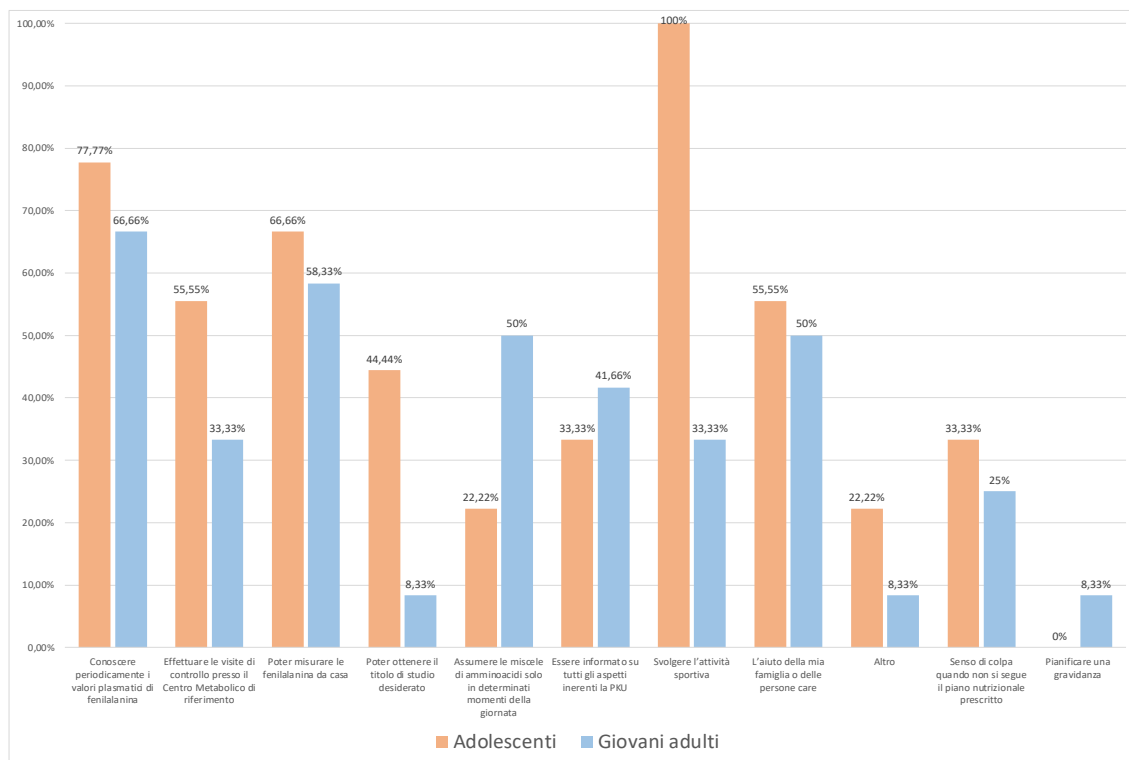


Figura 4: frequenze (%) fattori ritenuti importanti nell'aiutare i pazienti a seguire una dieta per la PKU suddivisi per adolescenti (n=9) e giovani adulti (n=12).

Per quanto riguarda i fattori che promuovono l'aderenza al piano nutrizionale (Figura 4), considerando nuovamente l'intero gruppo clinico, le misurazioni periodiche di fenilalanina plasmatica (71.43%), svolgere l'attività sportiva (61.90%), poter misurare la fenilalanina da casa (61.90%), il supporto della famiglia (52.38%) e gli esami di follow-up presso il centro metabolico (42.86%) sono stati indicati come i più importanti.

Le principali differenze riscontrate tra i due gruppi clinici analizzati riguardano la volontà di conseguire il titolo di studio desiderato, notevolmente più alta negli adolescenti (44.44%), e la possibilità di assumere le miscele in determinati momenti della giornata, che era invece più frequente nei giovani adulti (50%).

Tutti gli adolescenti avevano riportato la partecipazione ad attività sportive come un fattore di aiuto (100%) e più della metà di loro (55.55%) considerava gli esami di follow-up presso il centro metabolico come un elemento vantaggioso.

Infine, solo un paziente del gruppo clinico di maggiore età (8.33%) ha ritenuto che la pianificazione di una gravidanza fosse un fattore che favorisse la compliance dietetica.

### 3.4.2 PKU-QOL e COPE

<b>PKU-QOL</b>		<b>Frequenza (%)</b>
<b>PKU-QOL TOTALE</b>	Impatto lieve	9.5%
	Impatto moderato	71.4%
	Impatto medio	19%
	Impatto alto	0%
<b>PKU-QOL DIETA ED INTEGRATORI</b>	Impatto lieve	31.6%
	Impatto moderato	47.4%
	Impatto medio	21.1%
	Impatto alto	0%
<b>PKU-QOL VITA QUOTIDIANA</b>	Impatto lieve	42.1%
	Impatto moderato	47.4%
	Impatto medio	10.5%
	Impatto alto	0%
<b>PKU-QOL IN GENERALE</b>	Impatto lieve	4.8%
	Impatto moderato	81%
	Impatto medio	14.3%
	Impatto alto	0%
<b>PKU-QOL SALUTE</b>	Impatto lieve	23.8%
	Impatto moderato	61.9%
	Impatto medio	14.3%
	Impatto alto	0%

*Tabella 3:* percentuali relative al questionario PKU-QOL compilato dai 21 pazienti appartenenti al gruppo clinico.

Relativamente alla misurazione dei livelli di qualità di vita esperiti dai pazienti (*Tabella 3*), è stato evidenziato che la maggior parte dei partecipanti ha riportato un impatto moderato della malattia sulla qualità di vita (71.4%).

Per quanto riguarda le dimensioni più specifiche del questionario quali la salute, la dieta e gli integratori, la vita quotidiana e la qualità di vita in generale, la distribuzione della percezione di impatto si colloca tra impatto lieve e moderato, con una percentuale ridotta di pazienti che riporta un impatto medio e nessuno che segnala un impatto alto.

		<b>Adolescenti M (DS)</b>	<b>Giovani adulti M (DS)</b>	<b><i>P-value</i></b>
<b>PKU-QOL</b>	<b>Pku-qol salute</b>	36.85 (13.50)	38.57 (18.71)	.780
	<b>Pku-qol dieta ed integratori</b>	34.88 (14.82)	38.31 (19.61)	.182
	<b>Pku-qol vita quotidiana</b>	27.74 (14.36)	37.93 (16.11)	.702
	<b>Pku-qol in generale</b>	40.22 (16.76)	39.98 (6.63)	.651
	<b>Pku-qol totale</b>	36.79 (10.68)	38.46 (12.16)	.863
<b>COPE</b>	<b>Strategie di evitamento</b>	10.56 (2.96)	12.08 (4.83)	<b>.049</b>
	<b>Orientamento trascendente</b>	11.11 (7.83)	6.00 (3.57)	.917
	<b>Attitudine positiva</b>	28.22 (5.43)	24.83 (3.95)	.554
	<b>Sostegno sociale</b>	21.00 (4.50)	20.00 (6.40)	.508
	<b>Orientamento al problema</b>	23.00 (4.61)	21.42 (5.16)	.129

*Tabella 4:* punteggi medi (M), deviazioni standard (DS) e significatività statistica (valore di *p*) relativi ai questionari PKU-QOL e COPE nei due gruppi clinici distinti: adolescenti (*n*=9) e giovani adulti (*n*=12).

Come evidenziato all'interno della *Tabella 4*, dai risultati delle analisi non sono emerse differenze statisticamente significative ( $p < .05$ ) tra adolescenti e giovani adulti in nessuna delle dimensioni del questionario PKU-QOL.

Per quanto riguarda il COPE, invece, i valori differiscono nelle “Strategie di evitamento” ( $p=.049$ ), sottolineando come i pazienti più giovani utilizzino meno strategie di evitamento rispetto ai giovani adulti. In merito agli altri domini del questionario, non emergono differenze significative.

### 3.4.3 Correlazioni

#### 3.4.3.1 Cope-Attitude

<b>Cope</b>	<b>Attitude</b>	<b>Correlazione</b>
<b>Strategie di evitamento</b>	Irritabilità	<b>(<math>r = .553</math>; <math>p = .009</math>)</b>
<b>Sostegno sociale</b>	Carne di maiale	<b>(<math>r = .627</math>; <math>p = .002</math>)</b>
<b>Sostegno sociale</b>	Carne bovina	<b>(<math>r = .505</math>; <math>p = .020</math>)</b>
<b>Sostegno sociale</b>	Carne pollo	<b>(<math>r = .507</math>; <math>p = .019</math>)</b>
<b>Sostegno sociale</b>	Pesce	<b>(<math>r = .472</math>; <math>p = .031</math>)</b>
<b>Orientamento trascendente</b>	Insomnia	<b>(<math>r = -.461</math>; <math>p = .035</math>)</b>

*Tabella 5:* correlazioni misurate con il coefficiente di Spearman per evidenziare la presenza di eventuali associazioni tra le strategie di coping e le abitudini alimentari e le pratiche d’uso delle miscele aminoacidiche nell’intero gruppo clinico ( $n=21$ ).

Come illustrato nella *Tabella 5*, dalle analisi effettuate sono emerse diverse correlazioni significative. In particolare, le strategie di evitamento correlano positivamente con il sintomo dell’irritabilità ( $r=.553$ ), così come il consumo di fonti proteiche e il sostegno sociale ( $r=.627$ ;  $r=.505$ ;  $r=.507$ ;  $r=.472$ ).

Al contrario, è stata rilevata una correlazione negativa ( $r=-.461$ ) tra l’orientamento trascendente e il sintomo dell’insonnia.

### 3.4.3.2 Attitude-QoL

<b>Attitude</b>	<b>QoL</b>	<b>Correlazione</b>
<b>Difficoltà di concentrazione</b>	PKU salute	<b>(<math>r = .813</math>; <math>p = &lt;.001</math>)</b>
<b>Tremori</b>	PKU salute	<b>(<math>r = .608</math>; <math>p = .003</math>)</b>
<b>Irritabilità</b>	PKU salute	<b>(<math>r = .581</math>; <math>p = .006</math>)</b>
<b>Fatica</b>	PKU salute	<b>(<math>r = .479</math>; <math>p = .028</math>)</b>
<b>Difficoltà di concentrazione</b>	PKU dieta ed integratori	<b>(<math>r = .584</math>; <math>p = .009</math>)</b>
<b>Tremori</b>	PKU dieta ed integratori	<b>(<math>r = .622</math>; <math>p = .004</math>)</b>
<b>Difficoltà di concentrazione</b>	PKU vita quotidiana	<b>(<math>r = .592</math>; <math>p = .008</math>)</b>
<b>Sbalzi d'umore</b>	PKU vita quotidiana	<b>(<math>r = .457</math>; <math>p = .049</math>)</b>
<b>Tremori</b>	PKU vita quotidiana	<b>(<math>r = .520</math>; <math>p = .023</math>)</b>
<b>Irritabilità</b>	PKU vita quotidiana	<b>(<math>r = .579</math>; <math>p = .009</math>)</b>
<b>Difficoltà di concentrazione</b>	PKU totale	<b>(<math>r = .698</math>; <math>p = &lt;.001</math>)</b>
<b>Tremori</b>	PKU totale	<b>(<math>r = .608</math>; <math>p = &lt;.003</math>)</b>
<b>Carne di maiale</b>	PKU vita quotidiana	<b>(<math>r = .555</math>; <math>p = .014</math>)</b>
<b>Aderenza dieta in viaggio</b>	PKU salute	<b>(<math>r = -.692</math>; <math>p = &lt;.001</math>)</b>
<b>Aderenza dieta in viaggio</b>	PKU dieta ed integratori	<b>(<math>r = -.506</math>; <math>p = .027</math>)</b>
<b>Aderenza dieta in viaggio</b>	PKU totale	<b>(<math>r = -.544</math>; <math>p = .011</math>)</b>

Tabella 6: correlazioni misurate con il coefficiente di Spearman per evidenziare la presenza di eventuali associazioni tra le abitudini alimentari e le pratiche d'uso delle miscele aminoacidiche e la qualità di vita nell'intero gruppo clinico ( $n=21$ ).

Come mostrato nella *Tabella 6*, le analisi effettuate hanno messo in luce diverse correlazioni significative. I diversi sintomi associati alla fenilchetonuria (come la difficoltà di concentrazione, i tremori, l'irritabilità, la fatica e gli sbalzi di umore) hanno mostrato una relazione con l'impatto della malattia nella vita quotidiana del soggetto, sia totale che in specifiche aree come, la salute e la dieta e gli integratori.

Inoltre, il consumo di carne di maiale è risultato legato ( $r=.555$ ) con la percezione della vita quotidiana.

Infine, sono state rilevate correlazioni negative ( $r=-.692$ ;  $r=-.506$ ;  $r=-.544$ ) tra l'aderenza alla dieta in viaggio e l'impatto della malattia sulla qualità di vita, specialmente per quanto riguarda la salute e la dieta e gli integratori.

### 3.4.3.3 Cope-QoL

Cope	QoL	Correlazione
Strategie di evitamento	PKU vita quotidiana	( $r = .480$ ; $p = .038$ )

*Tabella 7*: correlazioni misurate con il coefficiente di Spearman per evidenziare la presenza di eventuali associazioni tra le strategie di coping e la qualità di vita nell'intero gruppo clinico ( $n=21$ ).

Come si evince dalla *Tabella 7*, l'utilizzo di strategie di evitamento correla positivamente con l'impatto della malattia nella vita quotidiana ( $r=.480$ ).

## 3.5 Discussione

Confrontando i risultati del presente studio con quelli di Cazzorla et al. (2018), emerge che in entrambe le ricerche i pazienti hanno evidenziato di sperimentare quotidianamente gli stessi sintomi, ovvero irritabilità, sbalzi d'umore, difficoltà di concentrazione e affaticamento, sebbene siano più presenti nel campione di adolescenti e giovani adulti coinvolti in questo studio. In particolare, la difficoltà di concentrazione e la fatica risultano essere maggiori nei giovani adulti (riportate quotidianamente nel 17% dei casi), mentre l'irritabilità è più pronunciata tra gli adolescenti (segnalata quotidianamente nel 33% dei casi).

Questi risultati suggeriscono che i pazienti con fenilchetonuria, indipendentemente dall'età, riportano i medesimi sintomi, seppure con una prevalenza maggiore nella fascia di età più giovanile. Tale prevalenza dei sintomi può avere un impatto significativo sulla capacità e sulla motivazione del paziente di seguire rigorosamente il programma di trattamento.

In questo senso, infatti, Al Hafid e colleghi (2015) hanno mostrato come i pazienti con scarsa aderenza alla terapia dietetica, presentavano una probabilità maggiore di sperimentare sintomi associati alla malattia.

Inoltre, i nostri risultati riportano come più della metà dei partecipanti al presente studio (55,56%) ha riferito valori superiori al range di sicurezza (600  $\mu\text{mol/L}$ ) negli ultimi sei mesi, evidenziando che la mancanza di aderenza al programma di trattamento, a sua volta, può rendere più difficile il controllo e la gestione dei livelli plasmatici di fenilalanina, portando potenzialmente a risultati clinici subottimali.

Tale difficoltà è stata segnalata anche nello studio di Walter e colleghi (2002), in cui i pazienti di età compresa tra 15-19 anni superavano il range target fino all'80% dei casi.

Dal punto di vista delle abitudini alimentari, il nostro gruppo clinico ha riportato un consumo minore di alimenti proteici rispetto a quanto riferito da pazienti adulti in studi precedenti (Cazzorla et al., 2018).

Questi risultati non sono in linea con la nostra ipotesi, coerentemente con quanto riportato in letteratura, secondo cui la gestione della dieta dovrebbe essere più difficile durante l'adolescenza, con conseguente maggior consumo di fonti proteiche non consentite; tuttavia, alcuni studi presenti in letteratura hanno evidenziato che la dieta è particolarmente difficile da mantenere per gli adulti, i quali spesso decidono di interromperla o si rifiutano di ricominciare a seguirla dopo averla interrotta (Blau et al., 2010b). Inoltre, MacLeod et al. (2010) confermano che gli adulti, che spesso non partecipano a controlli regolari, gestiscono la dieta in modo meno accurato.

Quanto è emerso può suggerire che le difficoltà nel mantenere un regime dietetico rigoroso possano essere influenzate da una maggior libertà decisionale di cui godono i pazienti adulti, sia nell'organizzazione delle visite di controllo sia nella scelta degli alimenti. In aggiunta, il peso cronico della terapia dietetica potrebbe incidere maggiormente sugli adulti, portandoli a consumare fonti proteiche con maggiore frequenza. Al contrario, negli adolescenti, sebbene comincino a percepire il peso della

dieta e il passaggio di responsabilizzazione, tale gestione potrebbe ancora essere parzialmente sostenuta dalla supervisione dei genitori, favorendo così una migliore aderenza dietetica. Inoltre, il fatto che non sperimentino ancora il carico cronico della terapia potrebbe ridurre l'elevato consumo di alimenti proteici rispetto agli adulti.

Per quanto riguarda i fattori che ostacolano e favoriscono la compliance dietetica, emergono principalmente aspetti legati alla socialità, che possono influire notevolmente sulla vita del paziente.

Uno dei principali ostacoli per gli adolescenti è il contesto scolastico, il quale può rappresentare una barriera significativa, soprattutto a causa dell'influenza del gruppo dei pari e il desiderio da parte dei pazienti di conformarsi a loro; inoltre, anche la mancata conoscenza e comprensione da parte di insegnanti e compagni può accrescere sentimenti di vergogna e rendere più difficile l'aderenza alla dieta. A tal proposito, lo studio di Sharman et al. (2013) afferma l'importanza di implementare interventi scolastici e fornire materiale educativo al fine di migliorare la comprensione da parte di insegnanti e compagni di classe, riducendo così lo stress psicologico ed il senso di vergogna percepito dai giovani pazienti.

Al contrario, l'integrazione dell'attività sportiva nella vita degli adolescenti è emersa come fattore che aiuta l'aderenza terapeutica. Come affermato da Anderson & Durstine (2019), promuovere programmi di sport e attività fisica non solo favorisce un migliore stato di salute generale ma incoraggia anche scelte alimentari più compatibili con la malattia, evidenziando come la possibilità di interagire con i propri coetanei aiuti a superare i limiti associati alla malattia.

Ponendo l'attenzione sui giovani adulti, il fattore che ostacola maggiormente la loro compliance è il senso di imbarazzo nel consumare le miscele di aminoacidi quando si è fuori casa.

Questo atteggiamento di vergogna sembrerebbe non essere contestualizzato ad un ambiente specifico, come il contesto scolastico per gli adolescenti, poiché tali prodotti sostitutivi possono essere assunti durante tutto l'arco della giornata.

D'altra parte, il poter pianificare l'assunzione delle miscele in momenti specifici è risultato essere un fattore favorevole. Questa flessibilità consente di ridurre il disagio sociale legato al consumo degli integratori, poiché i pazienti possono adattare

l'assunzione agli impegni quotidiani, migliorando la compliance complessiva al trattamento.

In entrambe le fasce d'età, la possibilità di poter misurare la fenilalanina da casa e di conoscere periodicamente i livelli di tale aminoacido si sono dimostrate fattori significativi che favoriscono l'aderenza al trattamento dietetico. Infatti, lo studio di Bilginsoy et al. (2005), ha evidenziato che il periodo di attesa per il risultato del test rappresenta un ostacolo significativo per l'aderenza.

Queste evidenze sottolineano l'estrema importanza di mantenere una comunicazione attiva e costante tra l'equipe curante e i pazienti, in particolare su aspetti medici come il monitoraggio delle concentrazioni di fenilalanina. Anche Burton et al. (2022) hanno sostenuto tale ipotesi, mostrando che per promuovere una maggiore responsabilizzazione nei giovani pazienti è essenziale coinvolgerli attivamente nel loro percorso di cura. Incoraggiarli a fornire feedback positivi anche quando le concentrazioni ematiche rientrano nel range target può rivelarsi un valido strumento per migliorare la loro compliance al trattamento.

Per quanto riguarda l'impatto della malattia sulla qualità di vita, è emerso che la maggior parte dei partecipanti ha generalmente riportato un impatto complessivo moderato (71%), riscontrato anche in tutti gli aspetti legati alla malattia.

Questo risultato appare coerente con quanto riportato in altri studi (Simon et al. 2008; Bosch et al. 2015; Neto et al. 2018), indicando che una precoce ed efficace gestione della malattia non compromette significativamente il benessere generale dei pazienti.

In aggiunta a questo dato, questi risultati possono essere attribuiti anche all'efficacia dell'approccio multidisciplinare adottato dall'equipe curante, che include anche un sostegno psicologico mirato. Tale sostegno è fondamentale nel ridurre l'impatto della malattia, contribuendo a preservare una buona qualità di vita per i pazienti, riconoscendo e valorizzando l'importanza del benessere psicologico come parte integrante della cura, come evidenziato nei risultati positivi riportati dai pazienti.

Relativamente alle strategie di coping, i risultati del nostro campione indicano che l'attitudine positiva è la strategia più comunemente adottata da entrambe le fasce di età. L'utilizzo di tale strategia è stato descritto anche in altri pazienti affetti da differenti malattie croniche, come cancro, diabete, dolore addominale ricorrente e malattie croniche intestinali (Walker et al. 2005; Campbell et al., 2009; Jaser & White, 2011; Martino et al.

2023; Spaggiari et al., 2024), suggerendo che sia un metodo adattivo per affrontare positivamente la malattia, indipendentemente dalla sua natura. L'attitudine positiva è una modalità di coping che presuppone un'azione attiva da parte del soggetto e, come evidenziato dagli studi di Bandura (1986) e di Fadda et al. (2014), è associata ad una maggiore autoefficacia del paziente e ad una sua migliore qualità di vita. Questa implica l'accettazione proattiva della malattia e la reinterpretazione positiva degli eventi che si rivela cruciale anche per il mantenimento di una buona aderenza al trattamento (Borghi et al. 2020). Inoltre, può aiutare a ridurre il conflitto emotivo e il senso di frustrazione che spesso vengono esperite da questi pazienti ed infine, facilitare una comunicazione più aperta e positiva con familiari e persone vicine, che possono a loro volta offrire supporto nella gestione della malattia.

I nostri dati suggeriscono inoltre che i giovani adulti tendono ad utilizzare strategie di evitamento in misura più elevata rispetto agli adolescenti. Questo potrebbe suggerire che l'utilizzo di tale strategia di coping può essere legata ad una differenza nei compiti evolutivi rispetto agli adolescenti, come precedentemente affermato da Arnett (2000), evidenziando come i giovani adulti stiano attraversando una fase di maggiore autonomia e responsabilità, alla quale si aggiungono pressioni legate ad altri fattori quali la carriera, le relazioni sentimentali e l'indipendenza economica. L'interazione di questi fattori, unitamente alla gestione della malattia, può portare ad una maggiore propensione ad evitare le proprie responsabilità, favorendo così l'adozione di strategie di coping meno adattive rispetto a quelle più efficaci nell'affrontare sia le sfide proprie dei giovani adulti che la malattia e le sue implicazioni.

Inoltre, un aspetto rilevante emerso dalla nostra indagine è che un elevato ricorso alla strategia di evitamento è associato ad un incremento dei sintomi di irritabilità e ad un impatto più significativo della malattia sulla qualità della vita.

Questi risultati appaiono in linea con le ipotesi iniziali, secondo le quali un utilizzo maggiore di strategie di coping disadattive è associato ad una qualità di vita peggiore. Seppur la strategia di evitamento possa offrire sollievo nel breve termine, è plausibile che il continuo ricorso alla medesima strategia possa contribuire ad un innalzamento dei sintomi di irritabilità a causa dell'inefficace gestione dello stress e delle difficoltà associate. Anche altri studi (Compas et al., 2006; Martino et al., 2023; Iio et al., 2024) su differenti malattie croniche hanno mostrato come l'utilizzo della strategia di coping di

evitamento da parte dei pazienti è associato a livelli sintomatologici superiori e ad una riduzione del benessere globale del soggetto. Inoltre, come suggerito da Brink et al. (2002), chi utilizza maggiormente l'evitamento come strategia di coping, ha un maggior impatto della malattia sulla vita quotidiana.

Pertanto, risulta fondamentale investire in una presa in carico adeguata dei pazienti, che favorisca l'uso di strategie di coping adattive, in modo tale da ridurre l'impatto della malattia sulla qualità della vita e diminuire i sintomi di natura psicofisica, come ad esempio l'irritabilità, contribuendo ad un migliore benessere complessivo dei pazienti.

Un ulteriore elemento rilevante emerso dalla nostra indagine è che ad un aumento dei sintomi legati alla malattia è associato un impatto maggiore sulla qualità della vita.

Questo aspetto è stato confermato anche nella letteratura, in particolare nello studio di Olofsson et al. (2022) che dimostra come i sintomi correlati alla malattia abbiano avuto un impatto negativo notevole sulla qualità di vita dei pazienti.

Questa correlazione sembra sottolineare nuovamente l'importanza della gestione multidisciplinare del paziente, che può influire non solo sul benessere psicologico, ma anche su tutti gli aspetti riguardanti la patologia, inclusi i sintomi che i pazienti esperiscono.

Dal nostro studio è emerso inoltre che un uso più frequente della strategia di orientamento trascendente è associato ad un minor livello di insonnia, un sintomo che può essere connesso alla malattia. In letteratura, le evidenze scientifiche mostrano che il livello di spiritualità ha un'influenza positiva sulla qualità della vita, agendo come elemento di protezione e potenziamento dell'autocontrollo e della fiducia dei pazienti (Rahmah, 2018; Niewiadomska et al., 2021). Il ricorso alla religiosità si è dimostrato un aspetto altamente influente la gestione della malattia in pazienti con diverse condizioni croniche: le credenze religiose rappresentano un mezzo per comprendere ed attribuire un significato alla sofferenza, offrendo al contempo speranza e migliorando la compliance terapeutica (Benites et al., 2017; Bravin et al., 2019; Alvarenga et al., 2024).

Dal punto di vista clinico, ciò suggerisce che una maggiore attenzione da parte dei professionisti alle credenze e ai valori culturali dei pazienti potrebbe rendere le cure più efficienti, facilitando una migliore gestione della malattia.

Infine, un ultimo punto di rilievo evidenziato dalla nostra analisi è che un maggiore consumo di fonti proteiche è legato ad un maggiore utilizzo del sostegno sociale come

strategia di coping. Questo risultato sembra eccedere quanto riportato in letteratura, poiché studi come quelli di Cazzorla et al. (2012) e Bilder et al. (2013), sottolineano soprattutto il significativo impatto sociale dell'adesione alla dieta e come questo renda difficile la costruzione di buone relazioni sociali.

Il risultato della nostra indagine, invece, fa supporre che maggiore è il consumo di fonti proteiche da parte del paziente, sia perché il piano terapeutico lo consente che per eventuali trasgressioni dietetiche, maggiore è la capacità del paziente di percepire il sostegno sociale come una strategia di coping efficace.

L'implicazione di questa supposizione è che la possibilità di consumare un numero maggiore di fonti proteiche ha un impatto positivo sulla socialità poiché permette al paziente di percepirla come risorsa, piuttosto che come un aspetto compromesso dall'obbligo di seguire un trattamento dietetico rigoroso o interferente la compliance terapeutica. Questo aspetto è particolarmente rilevante e dovrebbe essere preso attentamente in considerazione dai clinici, poiché un'adeguata flessibilità dietetica può apportare notevoli benefici al benessere psicologico e sociale dei pazienti.

### **3.6 Limiti e prospettive future**

Nonostante i risultati significativi, il presente studio mostra alcune limitazioni che devono essere considerate per implementare e migliorare eventuali ricerche future.

Un primo limite riguarda la dimensione ridotta del campione, che potrebbe compromettere il grado di affidabilità dei risultati e ostacolare l'individuazione di differenze moderate nelle analisi statistiche. Tuttavia, è importante precisare che si tratta di una malattia rara, caratterizzata da una bassa prevalenza nella popolazione; di conseguenza, il reclutamento di un numero elevato di pazienti risulta particolarmente complesso. Inoltre, la decisione di selezionare esclusivamente pazienti affetti dalla forma classica della PKU ha ulteriormente ridotto le possibilità di raggiungere una numerosità campionaria maggiore.

Un ulteriore limite dello studio è che, sebbene siano state analizzate le associazioni tra le differenti variabili considerate, non è stato possibile determinare le relazioni causali tra di esse a causa della ridotta numerosità campionaria, che ha impedito l'implementazione di analisi più approfondite necessarie per determinare in maniera precisa il loro rapporto di causa-effetto.

Infine, un ultimo limite emerso nel presente studio è legato alla mancanza di un gruppo di controllo di pazienti sani che avrebbe permesso di valutare e distinguere in maniera più accurata gli effetti specifici della fenilchetonuria rispetto ad altri fattori non correlati alla malattia.

Le osservazioni e le limitazioni riscontrate possono offrire importanti spunti di riflessione ed approfondimenti in studi futuri.

In primo luogo, per superare le problematiche relative alla numerosità campionaria, le successive ricerche potrebbero includere un numero maggiore di partecipanti grazie alla collaborazione con altri centri clinici presenti sul territorio nazionale. In questo modo, si potrebbero ottenere risultati più consistenti e generalizzabili alla popolazione.

Inoltre, sulla base di questo studio, che ha evidenziato alcune correlazioni significative tra l'aderenza al trattamento, la qualità di vita e l'uso di strategie di coping, sarebbe interessante esplorare queste relazioni anche in pazienti affetti da altre forme della malattia per indagare se la gravità della patologia possa predire le eventuali differenze tra i vari gruppi.

Infine, considerando la scarsa letteratura sulle strategie di coping in pazienti con fenilchetonuria, sarebbe interessante che studi futuri esplorassero le modalità di fronteggiamento adottate da un campione di pazienti adulti. Dato che le strategie di coping possono cambiare in maniera significativa con l'età, l'esperienza ed altri aspetti legati all'età adulta, comprendere tali differenze consentirebbe di sviluppare interventi più appropriati, supportando così una gestione adeguata della malattia nel lungo periodo.

### **3.7 Conclusioni**

Il presente studio ha posto l'attenzione sull'analisi della qualità di vita, delle strategie di coping, nonché dell'aderenza al trattamento di giovani pazienti affetti dalla forma classica della fenilchetonuria.

I risultati mostrano come, nonostante la presenza di una malattia cronica, la qualità di vita percepita dai pazienti sia generalmente positiva. Tuttavia, la gestione della terapia dietetica rappresenta ancora una sfida e un limite, in particolare per quanto riguarda la dimensione sociale, che emerge come un ostacolo significativo per entrambe le fasce di età considerate. La difficoltà di conciliare le restrizioni alimentari con la vita sociale è emersa chiaramente come un limite sia per gli adolescenti che per i giovani adulti.

Pertanto, questi dati sembrano avvalorare l'importanza di una presa in carico attenta e continuativa del paziente da parte dell'équipe curante, unitamente ad un adeguato sostegno psicologico, nell'assicurare un buon livello di benessere mentale e una vita soddisfacente sotto vari aspetti. La figura dello psicologo riveste un ruolo cruciale nel creare uno spazio sicuro in cui i pazienti possano esprimere liberamente le loro preoccupazioni e difficoltà, favorendo così un percorso di sostegno basato sull'ascolto e la comprensione, permettendo loro di affrontare meglio la malattia.

Nonostante l'impatto significativo della condizione cronica sulla dimensione sociale, i dati emersi nel presente studio rivelano un aspetto cruciale in quanto la possibilità di variare le fonti proteiche nella dieta sembra essere associata ad un maggiore uso del supporto sociale come strategia di coping. Questa osservazione sottolinea l'importanza di considerare la flessibilità alimentare come un elemento chiave nella gestione della fenilchetonuria, specialmente per quei pazienti che, come quelli coinvolti in questo studio, sono affetti dalla forma classica della malattia e devono seguire una dieta rigorosa come terapia primaria. In questo modo, i pazienti potrebbero beneficiare di maggiore ricorso al sostegno sociale come strumento per affrontare le difficoltà.

Infine, questo studio rappresenta un contributo importante, in quanto tra i pochi che ha esplorato le strategie di coping nei pazienti con fenilchetonuria, evidenziando come entrambe le fasce di età si affidino prevalentemente a strategie adattive per fronteggiare le sfide quotidiane. Questo dato è estremamente rilevante poiché l'abilità di affrontare in modo proattivo e positivo le difficoltà rappresenta una risorsa preziosa e al contempo rafforza ulteriormente l'importanza di un approccio integrato nella presa in carico del paziente, che includa non solo la gestione medica della malattia, ma anche il supporto psicologico e sociale. Quest'ultimo si rivela essenziale nell'assicurare al paziente una buona qualità di vita e nel garantire che esso possa implementare e mantenere efficacemente tali strategie.

## BIBLIOGRAFIA

Acuña Mora, M., Sparud-Lundin, C., Bratt, E. L., & Moons, P. (2020). Empowering young persons during the transition to adulthood. *Transition from Pediatric to Adult Healthcare Services for Adolescents and Young Adults with Long-term Conditions: An International Perspective on Nurses' Roles and Interventions*, 19-46.

Al Hosani, H., Salah, M., Osman, H. M., Farag, H. M., El Assiouty, L., Saade, D., & Hertecant, J. (2014). Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 20 (1), 17-23, 2014.

Alfadhel, M., Al Othaim, A., Al Saif, S., Al Mutairi, F., Alsayed, M., Rahbeeni, Z., Alzaidan, H., Alowain, M., Al-Hassnan, Z., Saeedi, M., Aljohery, S., Alasmari, A., Faqeih, E., Alwakeel, M., AlMashary, M., Almohameed, S., Alzahrani, M., Migdad, A., Al-Dirbashi, O. Y., Rashed, M., ... Al-Odaib, A. (2017). Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *Journal of paediatrics and child health*, 53(6), 585–591.

Alkhazrajy, L. A., & Hassan, A. A. (2015). Evaluation of neonatal screening program applied at primary health care centers in Baghdad/Iraq. *Eur J Biol Med Sci Res*, 3, 29-47.

Alonso-Fernández, J. R. (2020). Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria—Biography to Mark His 100th Birthday. *International journal of neonatal screening*, 6(3), 61.

Alptekin, I. M., Koc, N., Gunduz, M., & Cakiroglu, F. P. (2018). The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clinical nutrition ESPEN*, 27, 79-85.

Alvarenga, W. A., da Cruz, I. E. C., Leite, A. C. A. B., Machado, J. R., Dos Santos, L. B. P. A., Lima, R. A. G., & Nascimento, L. C. (2024). "God gives me hope!": Hospitalized

children's perception of the influence of religion in coping with chronic illness. *Journal of pediatric nursing*, 77, 13–20.

Anastasoae, V., Kurzius, L., Forbes, P., & Waisbren, S. (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 95(1-2), 17-20.

Anderson, E., & Durstine, J. L. (2019). Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports medicine and health science*, 1(1), 3-10.

Anderson, P. J., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., & Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?. *Developmental neuropsychology*, 32(2), 645-668.

Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child neuropsychology*, 8(4), 231-240.

Anjema, K., Hofstede, F. C., Bosch, A. M., Rubio-Gozalbo, M. E., de Vries, M. C., Boelen, C. C., ... & van Spronsen, F. J. (2016). The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value?. *Orphanet journal of rare diseases*, 11, 1-5.

Annunziato, R. A., Emre, S., Shneider, B., Barton, C., Dugan, C. A., & Shemesh, E. (2007). Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatric transplantation*, 11(6), 608-614.

Antshel, K. M. (2010). ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S52-S58.

Arnett, J. J. (2000). Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. *American psychologist*, 55(5), 469.

Arnett, J. J. (2010). Emerging adulthood (s). *Bridging cultural and developmental approaches to psychology: New syntheses in theory, research, and policy*, 255-275.

Arnett, J. J. (2007). Emerging adulthood: What is it, and what is it good for?. *Child development perspectives*, 1(2), 68-73.

Arnett, J. J., Žukauskienė, R., & Sugimura, K. (2014). The new life stage of emerging adulthood at ages 18–29 years: Implications for mental health. *The Lancet Psychiatry*, 1(7), 569-576.

Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Cregan, L. S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 87(5), 565-570.

Asp, A., Bratt, E. L., & Bramhagen, A. C. (2015). Transfer to adult care—experiences of young adults with congenital heart disease. *Journal of pediatric nursing*, 30(5), e3-e10.

Azen, C. G., Koch, R., Friedman, E. G., Berlow, S., Coldwell, J., Krause, W., Matalon, R., McCabe, E., O'Flynn, M., & Peterson, R. (1991). Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *American journal of diseases of children (1960)*, 145(1), 35–39.

Bandura, A. (1986). The explanatory and predictive scope of self-efficacy theory. *Journal of social and clinical psychology*, 4(3), 359-373.

Bani, M., Caviglia, S., Bensi, G., Carcereri, M. S., Greco, B., Lastrucci, E., Massa, P., Vissani, S., & Cazzorla, C. (2024). Availability of psychological resources for parents

receiving communication of positivity at newborn screening for metabolic diseases in Italy. *European journal of pediatrics*, 183(2), 965–969.

Barta, A. G., Sumánszki, C., Turgonyi, Z., Kiss, E., Simon, E., Serfőző, C., & Reismann, P. (2020). Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Molecular genetics and metabolism reports*, 23, 100589.

Bartholome K. (1974). Letter: A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet (London, England)*, 2(7896), 1580.

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.

Becsei, D., Hiripi, R., Kiss, E., Szatmári, I., Arató, A., Reusz, G., Szabó, A. J., Bókay, J., & Zsidegh, P. (2021). Quality of life in children living with PKU - a single-center, cross-sectional, observational study from Hungary. *Molecular genetics and metabolism reports*, 29, 100823.

Beghini, M., Pichler, M., Tinnefeld, F. C., Metz, M., Möslinger, D., Konstantopoulou, V., Spenger, J., Kautzky-Willer, A., Frommlet, F., Scherer, T., & Hufgard-Leitner, M. (2024). Poor adherence during adolescence is a risk factor for becoming lost-to-follow-up in patients with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism reports*, 39, 101087.

Bemrich-Stolz, C. J., Halanych, J. H., Howard, T. H., Hilliard, L. M., & Lebensburger, J. D. (2015). Exploring adult care experiences and barriers to transition in adult patients with sickle cell disease. *International journal of hematology & therapy*, 1(1).

Benites, A. C., Neme, C. M. B., & dos Santos, M. A. (2017). Significance of spirituality for patients with cancer receiving palliative care/Significados da espiritualidade para pacientes com cancer em cuidados paliativos. *Estudos de Psicologia*, 34(2), 269-280.

Bernegger, C., & Blau, N. (2002). High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1919 patients observed from 1988 to 2002. *Molecular genetics and metabolism*, 77(4), 304-313.

Bertelloni, S. (2010). *Adolescentologia. Percorsi medici e socio-educativi*. Tecniche nuove.

Best, O., & Ban, S. (2021). Adolescence: physical changes and neurological development. *British Journal of Nursing*, 30(5), 272-275.

Biasucci, G., Brodosi, L., Bettocchi, I., Noto, D., Pochiero, F., Urban, M. L., & Burlina, A. (2022). The management of transitional care of patients affected by phenylketonuria in Italy: Review and expert opinion. *Molecular Genetics and Metabolism*, 136(2), 94-100.

Bickel, H., Gerrard, J., & Hickmans, E. M. (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet (London, England)*, 265(6790), 812–813.

Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzymas, R., Nowacka, M., Kaluzny, L., Cichy, W., ... & Milanowski, A. (2008). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *Journal of inherited metabolic disease*, 31, 415-418.

Bilder, D. A., Burton, B. K., Coon, H., Leviton, L., Ashworth, J., Lundy, B. D., ... & Longo, N. (2013). Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(3), 155-160.

Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y., Merilainen, M. J., ... & Winslow, B. J. (2016). Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 41(4), 245-260.

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.

Blakemore, S. J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of child psychology and psychiatry*, 47(3-4), 296-312.

Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. (2001). Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. pp 1725–1776.

Blau, N. (2016). Genetics of phenylketonuria: then and now. *Human mutation*, 37(6), 508-515.

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. (2010a). Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Molecular genetics and metabolism*, 99(2), 109-115.

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.

Blau, N., Shen, N., & Carducci, C. (2014). Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert review of molecular diagnostics*, 14(6), 655-671.

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

Blinder, M. A., Vekeman, F., Sasane, M., Trahey, A., Paley, C., & Duh, M. S. (2013). Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatric blood & cancer*, 60(5), 828-835.

Blum, R. W., Garell, D., Hodgman, C. H., Jorissen, T. W., Okinow, N. A., Orr, D. P., & Slap, G. B. (1993). Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health*, 14(7), 570-576.

Borek, E., Brecher, A., Jervis, G. A., & Waelsch, H. (1950). Oligophrenia Phenylpyruvica II Constancy of the Metabolic Error. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 75(1), 86-89.

Borghini, L., Moreschi, C., Toscano, A., Comber, P., & Vegni, E. (2020). The PKU & ME study: A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Molecular genetics and metabolism reports*, 23, 100585.

Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettioli, 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.

Bravin, A. M., Trettene, A. D. S., Andrade, L. G. M. D., & Popim, R. C. (2019). Benefits of spirituality and/or religiosity in patients with Chronic Kidney Disease: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 72, 541-551.

Bravo, P., Edwards, A., Barr, P. J., Scholl, I., Elwyn, G., & McAllister, M. (2015). Conceptualising patient empowerment: a mixed methods study. *BMC health services research*, *15*(1), 1-14.

Brink, E., Karlson, B. W., & Hallberg, L. M. (2002). Health experiences of first-time myocardial infarction: Factors influencing women's and men's health-related quality of life after five months. *Psychology, Health & Medicine*, *7*(1), 5-16.

Brousseau, D. C., Owens, P. L., Mosso, A. L., Panepinto, J. A., & Steiner, C. A. (2010). Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *Jama*, *303*(13), 1288-1294.

Burlina A, Blau N. (2014). Tetrahydrobiopterin disorders presenting with hyperphenylalaninemia. In: Hoffmann FG, Blau N, editors. Congenital neurotransmitter disorders: a clinical approach. Huppauge, NY: Nova Publishers Inc.

Burlina, A., & Blau, N. (2009). Effect of BH 4 supplementation on phenylalanine tolerance. *Journal of inherited metabolic disease*, *32*, 40-45.

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

Burlina, A., Leuzzi, V., Spada, M., Carbone, M. T., Paci, S., & Tummolo, A. (2021a). The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers. *Current Medical Research and Opinion*, *37*(3), 411-421.

Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F., Crombez, E. A., ... & Dorenbaum, A. (2007). The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *Journal of*

*Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 30(5), 700-707.

Burton, B. K., Hermida, Á., Bélanger-Quintana, A., Bell, H., Bjoraker, K. J., Christ, S. E., ... & Muntau, A. C. (2022). Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: Development of international consensus recommendations using a modified Delphi approach. *Molecular genetics and metabolism*, 137(1-2), 114-126.

Burton, B. K., Kar, S., & Kirkpatrick, P. (2008). Sapropterin. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(3).

Burton, B. K., Longo, N., Vockley, J., Grange, D. K., Harding, C. O., Decker, C., Li, M., Lau, K., Rosen, O., Larimore, K., Thomas, J. (2020). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of the phase 2 dose-finding studies with long-term follow-up. *Molecular genetics and metabolism*, 130(4), 239-246.

Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., ... & Young, J. M. (2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*, 112(2), 87-122.

Campbell, L. K., Scaduto, M., Van Slyke, D., Niarhos, F., Whitlock, J. A., & Compas, B. E. (2009). Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Journal of pediatric psychology*, 34(3), 317-327.

Casas Rivero, J. J., & Ceñal González Fierro, M. J. (2005). Desarrollo del adolescente. Aspectos físicos, psicológicos y sociales.

Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G., Leuzzi, V., Manti, F., Musumeci, A., Papadia, F., Stoppioni, V., Tummolo, A., Vendemiale, M., Polo, G., & Burlina, A. (2018). Living with phenylketonuria in adulthood: the PKU ATTITUDE study. *Molecular genetics and metabolism reports*, 16, 39-45.

Cazzorla, C., Cegolon, L., Burlina, A. P., Celato, A., Massa, P., Giordano, L., Polo, G., Daniele, A., Salvatore, F., & Burlina, A. B. (2014). Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health*, *14*, 1-9.

Cazzorla, C., Del Rizzo, M., Burgard, P., Zanco, C., Bordugo, A., Burlina, A. B., & Burlina, A. P. (2012). Application of the WHOQOL-100 for the assessment of quality of life of adult patients with inherited metabolic diseases. *Molecular Genetics and Metabolism*, *106*(1), 25-30.

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.

Chabrol, B., Jacquin, P., Francois, L., Broué, P., Dobbelaere, D., Douillard, C., Dubois, S., Feillet, F., Perrier, A., Fouilhoux, A., Labarthe, F., Lamireau, D., Mazodier, K., Maillot, F., Mochel, F., Schiff, M., & Belmatoug, N. (2018). Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Archives de Pédiatrie*, *25*(5), 344-349.

Chace, D. H., Sherwin, J. E., Hillman, S. L., Lorey, F., & Cunningham, G. C. (1998). Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical chemistry*, *44*(12), 2405-2409.

Channon, S., Goodman, G., Zlotowitz, S., Mockler, C., & Lee, P. J. (2007). Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Archives of disease in childhood*, *92*(3), 213–218.

Chen, A., Pan, Y., & Chen, J. (2023). Clinical, genetic, and experimental research of hyperphenylalaninemia. *Frontiers in Genetics*, *13*, 1051153.

Chen, C. W., Su, W. J., Chiang, Y. T., Shu, Y. M., & Moons, P. (2017). Healthcare needs of adolescents with congenital heart disease transitioning into adulthood: a Delphi survey of patients, parents, and healthcare providers. *European Journal of Cardiovascular Nursing, 16*(2), 125-135.

Choudhury, S., Charman, T., & Blakemore, S. J. (2008). Development of the teenage brain. *Mind, Brain, and Education, 2*(3), 142-147.

Compas, B. E., Boyer, M. C., Stanger, C., Colletti, R. B., Thomsen, A. H., Dufton, L. M., & Cole, D. A. (2006). Latent variable analysis of coping, anxiety/depression, and somatic symptoms in adolescents with chronic pain. *Journal of consulting and clinical psychology, 74*(6), 1132.

Compas, B. E., Jaser, S. S., Dunn, M. J., & Rodriguez, E. M. (2012). Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Annual review of clinical psychology, 8*(1), 455-480.

Corsano, P., & Musetti, A. (2012). *Dalla solitudine all'autodeterminazione. Processi di separazione e individuazione in adolescenza* (pp. 1-194). Raffaello Cortina Editore.

Côté, J. E. (2014). The dangerous myth of emerging adulthood: An evidence-based critique of a flawed developmental theory. *Applied Developmental Science, 18*(4), 177-188.

Danecka, M. K., Woidy, M., Zschocke, J., Feillet, F., Muntau, A. C., & Gersting, S. W. (2015). Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *Journal of Medical Genetics, 52*(3), 175-185.

Das, A. M., Goedecke, K., Meyer, U., Kanzelmeyer, N., Koch, S., Illsinger, S., Lücke, T., Hartmann, H., Lange, K., Lanfermann, H., Hoy, L., & Ding, X. Q. (2014). Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: self-

imposed protein restriction may be harmful. *JIMD Reports-Case and Research Reports, Volume 13*, 149-158.

De Groot, M. J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D. J., & Van Spronsen, F. J. (2010). Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, S86-S89.

Demirdas, S., Maurice-Stam, H., Boelen, C. C., Hofstede, F. C., Janssen, M. C., Langendonk, J. G., ... & Bosch, A. M. (2013). Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Molecular genetics and metabolism*, *110*, S49-S56.

Desviat, L. R., Perez, B., Gamez, A., Sanchez, A., Garcia, M. J., Martinez-Pardo, M., ... & Ugarte, M. (1999). Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *European Journal of Human Genetics*, *7*(3), 386-392.

Di Ciommo, V., Forcella, E., & Cotugno, G. (2012). Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *33*(3), 229-235.

Djordjevic, M., Klaassen, K., Sarajlija, A., Tomic, N., Zukic, B., Kecman, B., ... & Stojiljkovic, M. (2013). Molecular genetics and genotype-based estimation of BH4-responsiveness in Serbian PKU patients: spotlight on phenotypic implications of p. L48S. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, *2012/6*, 49-58.

Dobrowolski, S. F., Heintz, C., Miller, T., Ellingson, C., Ellingson, C., Özer, I., ... & Blau, N. (2011). Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Molecular genetics and metabolism*, *102*(2), 116-121.

Dobson, J. C., Williamson, M. L., Azen, C., & Koch, R. (1977). Intellectual assessment of 111 four-year-old children with phenylketonuria. *Pediatrics*, *60*(6), 822-827.

Edgar, K. A., & Skinner, T. C. (2003). Illness representations and coping as predictors of emotional well-being in adolescents with type 1 diabetes. *Journal of pediatric psychology*, *28*(7), 485-493.

Elhawary, N. A., AlJahdali, I. A., Abumansour, I. S., Elhawary, E. N., Gaboon, N., Dandini, M., ... & Kensara, O. A. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human genomics*, *16*(1), 22.

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.

Evers, R. A., van Wegberg, A. M., Anjema, K., Lubout, C. M., van Dam, E., van Vliet, D., ... & van Spronsen, F. J. (2020). The first European guidelines on phenylketonuria: Usefulness and implications for BH4 responsiveness testing. *Journal of inherited metabolic disease*, *43*(2), 244-250.

Fadda, D., Scalas, L. F., & Meleddu, M. (2014). I predittori del benessere in adolescenza: relazione tra i tratti di personalità, il sistema del sé, la famiglia e le strategie di coping. *Psicologia della salute: quadrimestrale di psicologia e scienze della salute: 1, 2014*, 29-49.

Fegran, L., Hall, E.O., Uhrenfeldt, L., Aagaard, H., & Ludvigsen, M.S. (2014). Esperienze di transizione di adolescenti e giovani adulti nel passaggio dall'assistenza pediatrica a quella per adulti: una metasintesi qualitativa. *International journal of nursing studies*, *51* (1), 123-135.

Feillet, F., MacDonald, A., Hartung, D., & Burton, B. (2010). Outcomes beyond phenylalanine: an international perspective. *Molecular genetics and metabolism*, 99, S79-S85.

Feillet, F., & Agostoni, C. (2010). Nutritional issues in treating phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, 33, 659-664.

Feillet, F., Chery, C., Namour, F., Kimmoun, A., Favre, E., Lorentz, E., ... & Guéant, J. L. (2008). Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early human development*, 84(9), 561-567.

Fiege, B., & Blau, N. (2007). Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *The Journal of pediatrics*, 150(6), 627-630.

Fiege, B., Bonafé, L., Ballhausen, D., Baumgartner, M., Thöny, B., Meili, D., ... & Blau, N. (2005). Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Molecular genetics and metabolism*, 86, 91-95.

Fish, R., Judd, A., Jungmann, E., O'leary, C., Foster, C., & HIV Young Persons Network (HYPNet). (2014). Mortality in perinatally HIV-infected young people in England following transition to adult care: an HIV Young Persons Network (HYPNet) audit. *HIV medicine*, 15(4), 239-244.

Foà, C., Tonarelli, A., Caricati, L., & Fruggeri, L. (2015). COPE-NVI-25: validazione italiana della versione ridotta della Coping Orientation to the Problems Experienced (COPE-NVI). *Psicologia della salute: quadrimestrale di psicologia e scienze della salute*: 2, 2015, 123-140.

Følling, I. (1994). The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 83, 4-10.

Garbade, S. F., Shen, N., Himmelreich, N., Haas, D., Trefz, F. K., Hoffmann, G. F., ... & Blau, N. (2019). Allelic phenotype values: a model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. *Genetics in Medicine*, 21(3), 580-590.

Gentile, J. K., Ten Hoedt, A. E., & Bosch, A. M. (2010). Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Molecular genetics and metabolism*, 99, S64-S67.

Gentile, J., Fickie, M. R., & Waisbren, S. (2008). Phenylketonuria: outcomes and treatment. *Pediatric Health*, 2(2), 225-234.

Gilmore, D. D. (1990). *Manhood in the making: Cultural concepts of masculinity*. Yale University Press.

Gilotty, L., Kenworthy, L., Sirian, L., Black, D. O., & Wagner, A. E. (2002). Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders. *Child Neuropsychology*, 8(4), 241-248.

Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2006). Changing times: the evolution of puberty. *Molecular and cellular endocrinology*, 254, 26-31.

Golbahar, J., Al-Jishi, E. A., Altayab, D. D., Carreon, E., Bakhiet, M., & Alkhayyat, H. (2013). Selective newborn screening of inborn errors of amino acids, organic acids and fatty acids metabolism in the Kingdom of Bahrain. *Molecular genetics and metabolism*, 110(1-2), 98-101.

Granillo-Velasco, A. D., Santiago-Silva, D. Z., & Sánchez-Aragón, R. (2024). Emerging Adulthood. In *Brothers and Sisters in Emerging Adulthood: An Ethno-Psychological Study of Mexican Siblings* (pp. 11-27). Cham: Springer Nature Switzerland.

Graue, M., Wentzel-Larsen, T., Bru, E., & Hanestad, B. R. (2004). The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. *Clinical Diabetology*, 5(4), 217-224.

Grisch-Chan, H. M., Schwank, G., Harding, C. O., & Thöny, B. (2019). State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. *Human gene therapy*, 30(10), 1274–1283.

Güemes-Hidalgo, M., Ceñal González-Fierro, M. J., & Hidalgo Vicario, M. I. (2017). Desarrollo durante la adolescencia. Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Pediatría integral*, 21(4), 233-244.

Guldberg, P., Rey, F., Zschocke, J., Romano, V., François, B., Michiels, L., ... & Güttler, F. (1998). A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *The American Journal of Human Genetics*, 63(1), 71-79.

Gupta, S., Lau, K., Harding, C. O., Shepherd, G., Boyer, R., Atkinson, J. P., ... & Schweighardt, B. (2018). Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. *EBioMedicine*, 37, 366-373.

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

Güttler, F. (1980). Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, 280, 1-80.

Güttler, F., & Hansen, G. (1977). Different phenotypes for phenylalanine hydroxylase deficiency. *Annals of Clinical Biochemistry*, 14(1-6), 124-134.

Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational pediatrics*, 4(4), 304–317.

Hanley, W. B., Linsao, L., Davidson, W., & Moes, C. A. F. (1970). Malnutrition with early treatment of phenylketonuria. *Pediatric research*, 4(4), 318-327.

Harding, C. O. (2010). New era in treatment for phenylketonuria: pharmacologic therapy with sapropterin dihydrochloride. *Biologics: Targets and Therapy*, 231-236.

Hausmann, O., Daha, M., Longo, N., Knol, E., Müller, I., Northrup, H., & Brockow, K. (2019). Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. *Molecular genetics and metabolism*, 128(1-2), 84-91.

Hennermann, J. B., Loui, A., Weber, A., & Mönch, E. (2004). Hyperphenylalaninemia in a premature infant with heterozygosity for phenylketonuria.

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.

Himmelreich, N., Shen, N., Okun, J. G., Thiel, C., Hoffmann, G. F., & Blau, N. (2018). Relationship between genotype, phenylalanine hydroxylase expression and in vitro activity and metabolic phenotype in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 125(1-2), 86-95.

Hochberg, Z. E., & Konner, M. (2020). Emerging adulthood, a pre-adult life-history stage. *Frontiers in endocrinology*, 10, 918.

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.

Huijbregts, S. C. J., De Sonnevile, L. M. J., Licht, R., Van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H., & Sergeant, J. A. (2002). Sustained attention and inhibition of cognitive interference

in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40(1), 7-15.

Huijbregts, S., de Sonnevile, L., Licht, R., Sergeant, J., & van Spronsen, F. (2002). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22(2), 481-499.

Iio, M., Nagata, M., & Narita, M. (2024). Factors associated with positive mental health in Japanese young adults with a history of chronic diseases during childhood: A qualitative study. *Journal of Pediatric Nursing*, 76, e9-e18.

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.

Jahja, R., van Spronsen, F. J., De Sonnevile, L. M., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E., ... & Huijbregts, S. C. (2017). Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Behavior genetics*, 47, 486-497.

Jaser, S. S., & White, L. E. (2011). Coping and resilience in adolescents with type 1 diabetes. *Child: care, health and development*, 37(3), 335-342.

Jaulent, P., Charriere, S., Feillet, F., Douillard, C., Fouilhoux, A., & Thobois, S. (2020). Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *Journal of Neurology*, 267, 531-542.

JERVIS, G. A. (1953, March). Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. In *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* (Vol. 82, No. 3, pp. 514-515).

John, S. W., Rozen, R., Scriver, C. R., Laframboise, R., & Laberge, C. (1990). Recurrent mutation, gene conversion, or recombination at the human phenylalanine hydroxylase locus: evidence in French-Canadians and a catalog of mutations. *American journal of human genetics*, 46(5), 970.

Jorm, A. F. (2015). Using the Delphi expert consensus method in mental health research. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(10), 887-897.

Joseph, B., & Dyer, C. A. (2003). Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain. *Journal of neurochemistry*, 86(3), 615-626.

Jung, S. C., Park, J. W., Oh, H. J., Choi, J. O., Seo, K. I., Park, E. S., & Park, H. Y. (2008). Protective effect of recombinant adeno-associated virus 2/8-mediated gene therapy from the maternal hyperphenylalaninemia in offsprings of a mouse model of phenylketonuria. *Journal of Korean medical science*, 23(5), 877-883.

Jusienė, R., & Kučinskas, V. (2004). Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Medical science monitor: international medical journal for experimental and clinical research.*, 10(3), 102-107.

Kaji, E. H., & Leiden, J. M. (2001). Gene and stem cell therapies. *Jama*, 285(5), 545-550.

Kayaalp, E., Treacy, E., Waters, P. J., Byck, S., Nowacki, P., & Scriver, C. R. (1997). Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *The American Journal of Human Genetics*, 61(6), 1309-1317.

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

Knox, W. E. (1960). An evaluation of the treatment of phenylketonuria with diets low in phenylalanine. *Pediatrics*, 26(1), 1-11.

- Konecki, D. S., Wang, Y., Trefz, F. K., Lichter-Konecki, U., & Woo, S. L. (1992). Structural characterization of the 5' regions of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochemistry*, *31*(35), 8363-8368.
- Koura, H. M., Ismail, N. A., Kamel, A. F., Ahmed, A. M., Saad-Hussein, A., & Effat, L. K. (2011). A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Archives of Medical Science*, *7*(3), 493-500.
- Kozak, L., Hrabincova, E., Kintz, J., Horky, O., Zapletalova, P., Blahakova, I., ... & Prochazkova, D. (2006). Identification and characterization of large deletions in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene by MLPA: evidence for both homologous and non-homologous mechanisms of rearrangement. *Molecular genetics and metabolism*, *89*(4), 300-309.
- Kure, S., Hou, D. C., Ohura, T., Iwamoto, H., Suzuki, S., Sugiyama, N., ... & Narisawa, K. (1999). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *The Journal of pediatrics*, *135*(3), 375-378.
- Kuruvilla, S., Bustreo, F., Kuo, T., Mishra, C. K., Taylor, K., Fogstad, H., Gupta, G. R., Gilmore, K., Temmerman, M., Thomas, J., Rasanathan, K., Chaiban, T., Mohan, A., Gruending, A., Schweitzer, J., Dini, H. S., Borrazzo, J., Fassil, H., Gronseth, L., Khosla, R., ... Costello, A. (2016). The Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030): a roadmap based on evidence and country experience. *Bulletin of the World Health Organization*, *94*(5), 398–400.
- Landolt, M. A., Vollrath, M., & Ribi, K. (2002). Predictors of coping strategy selection in paediatric patients. *Acta Paediatrica*, *91*(9), 954-960.
- Laxova, R. (1998). Lionel Sharples Penrose, 1898-1972: A personal memoir in celebration of the centenary of his birth. *Genetics*, *150*(4), 1333-1340.

Leuzzi, V., Pansini, M., Sechi, E., Chiarotti, F., Carducci, C. L., Levi, G., & Antonozzi, I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of inherited metabolic disease*, 27(2), 115-125.

Leuzzi, V., Tosetti, M., Montanaro, D., Carducci, C., Artiola, C., Carducci, C., ... & Scarabino, T. (2007). The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1 H MRS) study. *Journal of inherited metabolic disease*, 30, 209-216.

Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*, 79(5), 495-500.

Lindgren, M. L., Krishnaswami, S., Reimschisel, T., Fannesbeck, C., Sathe, N. A., & McPheeters, M. L. (2013). A systematic review of BH4 (Sapropterin) for the adjuvant treatment of phenylketonuria. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/5, 109-119.

Lindner M. Treatment of phenylketonuria variants: European recommendations. In: Blau N, ed. PKU and BH4: advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft mbH, (2006): 180–87.

Longo, N., Dimmock, D., Levy, H., Viau, K., Bausell, H., Bilder, D. A., ... & Harding, C. O. (2019). Evidence-and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genetics in Medicine*, 21(8), 1851-1867.

Longo, N., Siriwardena, K., Feigenbaum, A., Dimmock, D., Burton, B. K., Stockler, S., ... & Prasad, S. (2015). Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genetics in Medicine*, 17(5), 365-373.

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.

MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé (English ed.)*, *68*(2), 58-69.

MacLeod, E. L., Clayton, M. K., van Calcar, S. C., & Ney, D. M. (2010). Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, *100*(4), 303-308.

Martino, G., Viola, A., Vicario, C. M., Bellone, F., Silvestro, O., Squadrito, G., ... & Catalano, A. (2023). Psychological impairment in inflammatory bowel diseases: the key role of coping and defense mechanisms. *Research in Psychotherapy: Psychopathology, Process, and Outcome*, *26*(3).

McManus, M. A., Pollack, L. R., Cooley, W. C., McAllister, J. W., Lotstein, D., Strickland, B., & Mann, M. Y. (2013). Current status of transition preparation among youth with special needs in the United States. *Pediatrics*, *131*(6), 1090-1097.

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

Mitchell, J. J., Wilcken, B., Alexander, I., Ellaway, C., O'Grady, H., Wiley, V., ... & Christodoulou, J. (2005). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria: the New South Wales experience. *Molecular genetics and metabolism*, *86*, 81-85.

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.

Modan-Moses, D., Vered, I., Schwartz, G., Anikster, Y., Abraham, S., Segev, R., & Efrati, O. (2007). Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, *30*, 202-208.

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.

Muntau, A. C., Adams, D. J., Bélanger-Quintana, A., Bushueva, T. V., Cerone, R., Chien, Y. H., ... & Bhattacharya, K. (2019). International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *127*(1), 1-11.

Narayanan, D., Barski, R., Henderson, M. J., Luvai, A., Chandrajay, D., Stainforth, C., ... & Sharma, R. (2014). Delayed diagnosis of phenylketonuria—a case report of two siblings. *Annals of Clinical Biochemistry*, *51*(3), 406-408.

Nayman, R., Thomson, M. E., Scriver, C. R., & Clow, C. L. (1979). Observations on the composition of milk-substitute products for treatment of inborn errors of amino acid metabolism. Comparisons with human milk. A proposal to rationalize nutrient content of treatment products<sup>2</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *32*(6), 1279-1289.

Nie, N. H., Hull, C. H., Bent, D. H., & Jenkins, J. G. (1975). *Statistical Package for the Social Sciences*. McGraw-Hill.

Niewiadomska, I., Jurek, K., Chwaszcz, J., Wośko, P., & Korzyńska-Piętas, M. (2021). Personal resources and spiritual change among participants' hostilities in Ukraine: The

mediating role of posttraumatic stress disorder and turn to religion. *Religions*, 12(3), 182.

Olofsson, S., Gralén, K., Hoxer, C., Okhuoya, P., & Persson, U. (2022). The impact on quality of life of diet restrictions and disease symptoms associated with phenylketonuria: a time trade-off and discrete choice experiment study. *The European Journal of Health Economics*, 1-13.

Opladen, T., Hoffmann, G. F., & Blau, N. (2012). An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *Journal of inherited metabolic disease*, 35, 963-973.

Palmonari, A. (Ed.). (2011). *Psicologia dell'adolescenza*. Società editrice il Mulino, Spa.

Pearson, K. D., Gean-Marton, A. D., Levy, H. L., & Davis, K. R. (1990). Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology*, 177(2), 437-440.

Perino, A., & Braida, N. (2013). La transitional care di adolescenti con malattie rare. *Cambio. Rivista sulle Trasformazioni Sociali*, 3(5), 101-111.

Petanjek, Z., Judaš, M., Šimić, G., Rašin, M. R., Uylings, H. B., Rakic, P., & Kostović, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), 13281-13286.

Pey, A. L., Desviat, L. R., Gámez, A., Ugarte, M., & Pérez, B. (2003). Phenylketonuria: genotype-phenotype correlations based on expression analysis of structural and functional mutations in PAH. *Human mutation*, 21(4), 370-378.

Rahmah, H. (2018). Pengaruh Dukungan Sosial Dan Religiusitas Terhadap Kualitas Hidup Remaja Penyandang Disabilitas Fisi. *Al Qalam: Jurnal Ilmiah Keagamaan Dan Kemasyarakatan*, 19-46.

Rebuffat, A., Harding, C. O., Ding, Z., & Thöny, B. (2010). Comparison of adeno-associated virus pseudotype 1, 2, and 8 vectors administered by intramuscular injection in the treatment of murine phenylketonuria. *Human gene therapy*, *21*(4), 463-477.

Regier, D. S., & Greene, C. L. (2000). Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.

Regnault, A., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Benmedjahed, K., & Bosch, A. M. (2015). Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria–quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet journal of rare diseases*, *10*, 1-18.

Rosini, F., Rufa, A., Monti, L., Tirelli, L., & Federico, A. (2014). Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *Journal of neurology*, *261*, 2446-2448.

Rouse B. M. (1966). Phenylalanine deficiency syndrome. *The Journal of pediatrics*, *69*(2), 246–249.

Rubin, S., Piffer, A. L., Rougier, M. B., Delyfer, M. N., Korobelnik, J. F., Redonnet-Vernhet, I., ... & Rigalleau, V. (2013). Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Reports-Volume 10*, 83-85.

Sadek, A. A., Hassan, M. H., & Mohammed, N. A. (2018). Clinical and neuropsychological outcomes for children with phenylketonuria in Upper Egypt; a single-center study over 5 years. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2551-2561.

Sanders, R. A. (2013). Adolescent psychosocial, social, and cognitive development. *Pediatrics in review*, *34*(8), 354-8.

Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The lancet child & adolescent health*, 2(3), 223-228.

Scal, P., Horvath, K., & Garwick, A. (2009). Preparing for adulthood: health care transition counseling for youth with arthritis. *Arthritis Care & Research*, 61(1), 52-57.

Schlegel, A., Barry, H. (1991). *Adolescence: An anthropological inquiry*. Free Press.  
Schuett, V. E., Brown, E. S., & Michals, K. I. M. B. E. R. L. E. E. (1985). Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *American journal of public health*, 75(1), 39-42.

Sriver CR, Hurtubise M, Konecki D, Phommarinh M, Prevost L, Erlandsen H, Stevens R, Waters PJ, Ryan S, McDonald D, Sarkissian C. (2003). PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Hum Mutat* 21, 333–344.

Sriver, C. R. (1971). Mutants: consumers with special needs. *Nutrition Reviews*, 29(7), 155-158.

Sriver, C. R. (1995). Whatever happened to PKU?. *Clinical biochemistry*, 28(2), 137-144.

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

Sriver, C. R. (2004). After the genome—the phenome?. *Journal of inherited metabolic disease*, 27, 305-317.

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

Sriver, C. R., & Waters, P. J. (1999). Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends in genetics*, 15(7), 267-272.

Scriver, CR, Waters, PJ, Sarkissian, C., Ryan, S., Prevost, L., Côté, D., ... & Nowacki, PM (2000). PAHdb: una knowledgebase specifica per locus. *Mutazione umana*, 15 (1), 99-104.

Shalet, S. (2004). Stepping into adulthood: the transition period. *Hormone research*, 62(Suppl. 4), 15-22.

Sharman, R., Mulgrew, K., & Katsikitis, M. (2013). Qualitative analysis of factors affecting adherence to the phenylketonuria diet in adolescents. *Clinical Nurse Specialist*, 27(4), 205-210.

Shintaku, H., Kure, S., Ohura, T., Okano, Y., Ohwada, M., Sugiyama, N., ... & Kitagawa, T. (2004). Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatric research*, 55(3), 425-430.

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.

Simonelli, C. (2000). La formazione alla salute nell'età evolutiva: gli adolescenti e il rischio di HIV. *Rivista di sessuologia clinica. Fascicolo 1, 2000*, 1000-1011.

Small, N., Bower, P., Chew-Graham, C. A., Whalley, D., & Protheroe, J. (2013). Patient empowerment in long-term conditions: development and preliminary testing of a new measure. *BMC health services research*, 13, 1-15.

Smith I. (1994). Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 407, 60-65.

Smith, I., Beasley, M. G., & Ades, A. E. (1990). Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*, 65(5), 472-478.

Smith, I., Clayton, B. E., & Wolff, O. H. (1975). New variant of phenylketonuria with progressive neurological illness unresponsive to phenylalanine restriction. *The Lancet*, 305(7916), 1108-1111.

Somaraju, U. R., & Merrin, M. (2015). Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Souto Kustrín, S. (2007). Introducción: juventud e historia. *Hispania*, 67(225), 11-20.

Spaggiari, S., Calignano, G., Montanaro, M., Zaffani, S., Cecinati, V., Maffeis, C., & Di Riso, D. (2024). Examining Coping Strategies and Their Relation with Anxiety: Implications for Children Diagnosed with Cancer or Type 1 Diabetes and Their Caregivers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(1), 77.

Stam, H., Hartman, E. E., Deurloo, J. A., Groothoff, J., & Grootenhuis, M. A. (2006). Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood. *Journal of adolescent health*, 39(1), 4-13.

Stepien, K. M., Kieć-Wilk, B., Lampe, C., Tangeraas, T., Cefalo, G., Belmatoug, N., ... & Scarpa, M. (2021). Challenges in transition from childhood to adulthood care in rare metabolic diseases: results from the first multi-center European survey. *Frontiers in medicine*, 8, 652358.

Stevenson, M., & McNaughton, N. (2013). A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: do markedly different aetiologies deliver common phenotypes?. *Brain research bulletin*, 99, 63-83.

Strisciuglio, P., & Concolino, D. (2014). New strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU). *Metabolites*, 4(4), 1007-1017.

Surtees, R., & Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European journal of pediatrics*, 159, S109-S113.

Taruscio, D., Bacco, G., Burlina, A., Chiaradia, G., la Marca, G., Leonardi, A., ... & Piccioli, A. (2022). Newborn extended screening in Italy: organization in the regions and autonomous provinces and recommendations of the coordination centre on newborn screening (2019-2020).

Tengland, P. A. (2008). Empowerment: A conceptual discussion. *Health Care Analysis*, 16, 77-96.

Teruya, K. I., Remor, E., & Schwartz, I. V. D. (2020). Development of an inventory to assess perceived barriers related to PKU treatment. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 4(1), 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.

Thompson, A. J., Youl, B. D., Kendall, B., Lees, A. J., Smith, I., Brenton, D., ... & Davidson, D. C. (1990). Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *The Lancet*, 336(8715), 602-605.

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.

Torres-Ortuño, A., Cuesta-Barriuso, R., Nieto-Munuera, J., Galindo-Piñana, P., & López-Pina, J. A. (2019). Coping strategies in young and adult haemophilia patients: A tool for the adaptation to the disease. *Haemophilia*, 25(3), 392-397.

Treacy, E. P., Delente, J. J., Elkas, G., Carter, K., Lambert, M., Waters, P. J., & Sriver, C. R. (1997). Analysis of phenylalanine hydroxylase genotypes and hyperphenylalaninemia phenotypes using L-[1-13C] phenylalanine oxidation rates in vivo: a pilot study. *Pediatric research*, 42(4), 430-435.

Trefz, F., Maillot, F., Motzfeldt, K., & Schwarz, M. (2011). Adult phenylketonuria outcome and management. *Molecular genetics and metabolism*, 104, S26-S30.

Urzúa Morales, A., & Jarne Esparcia, A. (2008). Quality of life and coping styles among chronic patients. *Interamerican Journal of Psychology*, 42(1), 151-160.

Van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Gleason, S. T., Etzel, M. R., Clayton, M. K., Wolff, J. A., & Ney, D. M. (2009). Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *The American journal of clinical nutrition*, 89(4), 1068-1077.

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 Spronsen, F. J., van Rijn, M., Dorgelo, B., Hoeksma, M., Bosch, A. M., Mulder, M. F., ... & Verkerk, P. H. (2009). Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *Journal of inherited metabolic disease*, 32, 27-31.

Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... & MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 5(9), 743-756.

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.

VanZutphen, K. H., Packman, W., Sporri, L., Needham, M. C., Morgan, C., Weisiger, K., & Packman, S. (2007). Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical genetics*, *72*(1), 13-18.

Varty, M., & Popejoy, L. L. (2020). A systematic review of transition readiness in youth with chronic disease. *Western Journal of Nursing Research*, *42*(7), 554-566.

Verkerk, P. H., Van Spronsen, F. J., Smit, G. P., & Sengers, R. C. (1994). Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. *Archives of disease in childhood*, *71*(2), 114-118.

Vieira Neto, 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.

Viner, R. (1999). Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck?. *Archives of disease in childhood*, *81*(3), 271-275.

Viner, R. M., & Barker, M. (2005). Young people's health: the need for action. *Bmj*, *330*(7496), 901-903.

Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., ... & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine*, *16*(2), 188-200.

Voelker, D. K., Reel, J. J., & Greenleaf, C. (2015). Weight status and body image perceptions in adolescents: current perspectives. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 149-158.

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.

Walker, L. S., Smith, C. A., Garber, J., & Claar, R. L. (2005). Testing a model of pain appraisal and coping in children with chronic abdominal pain. *Health Psychology*, 24(4), 364.

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.

Weisz, J. R., Rothbaum, F. M., & Blackburn, T. C. (1984). Standing out and standing in: The psychology of control in America and Japan. *American psychologist*, 39(9), 955.

Werner, E. R., Blau, N., & Thöny, B. (2011). Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *The Biochemical journal*, 438(3), 397-414.

Williams, R. A., Mamotte, C. D., & Burnett, J. R. (2008). Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(1), 31.

Woo, S. L., Lidsky, A. S., Güttler, F., Chandra, T., & Robson, K. J. (1983). Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature*, 306(5939), 151-155.

Wood, D., Crapnell, T., Lau, L., Bennett, A., Lotstein, D., Ferris, M., & Kuo, A. (2018). Emerging adulthood as a critical stage in the life course. *Handbook of life course health development*, 123-143.

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

Woolf, L. I., & Vulliamy, D. G. (1951). Phenylketonuria with a study of the effect upon it of glutamic acid. *Archives of disease in childhood*, 26(130), 487.

Ziesch, B., Weigel, J., Thiele, A., Mütze, U., Rohde, C., Ceglarek, U., ... & Beblo, S. (2012). Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 35(6), 983-992.

Zori, R., Ahring, K., Burton, B., Pastores, G. M., Rutsch, F., Jha, A., ... & Harding, C. (2019). Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 128(1-2), 92-101.

## SITOGRAFIA

European Medicines Agency (EMA), (2009). *Relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Kuvan* ®. Homepage | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kuvan>

European Medicines Agency (EMA), (2019). *Rapporto pubblico europeo di valutazione (EPAR) per Palynziq* ®. Homepage | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palynziq>

Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia (UNICEF). (2023). *¿Qué es la adolescencia?* <https://www.unicef.org/uruguay/crianza/adolescencia/que-es-la-adolescencia>

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>

Palynziq® (pegvaliase-pqpz) SmPC. BioMarin Pharmaceutical. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_en.pdf)