



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

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

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

**Elaborato finale**

**Valutazione dell'intolleranza all'incertezza, di sintomi  
internalizzanti ed esternalizzanti in bambini e adolescenti  
affetti da PKU e di sintomi depressivi nelle loro madri**

**Assessment of intolerance of uncertainty, internalizing and externalizing  
symptoms in children and adolescents with PKU and depressive symptoms in  
their mothers**

***Relatrice:***  
**Prof.ssa Daniela Di Riso**

***Laureanda: Maria Luisa Furegato***  
***Matricola n. 2011423***

Anno Accademico 2022-2023



## **INDICE:**

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITOLO 1: BACKGROUND TEORICO</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1 La fenilchetonuria (PKU)</b> .....	<b>3</b>
1.1.1 Storia ed epidemiologia .....	3
1.1.2 Eziopatogenesi e classificazione .....	4
1.1.3 Sintomatologia .....	6
1.1.4 Diagnosi .....	6
1.1.5 Trattamento terapeutico .....	7
<b>1.2 Funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 Qualità di vita, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti .....	8
<b>1.3 Funzionamento psicologico delle madri di pazienti affetti da PKU</b> .....	<b>10</b>
1.3.1 Qualità di vita e stress genitoriale .....	10
1.3.2 Depressione e ansia .....	11
<b>1.4 Intolleranza all'incertezza (IU) e relazione con la PKU</b> .....	<b>12</b>
<b>CAPITOLO 2: RICERCA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Obiettivi</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 Ipotesi</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Metodo</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Campione .....	15
2.3.2 Procedura .....	15
2.3.3 Strumenti .....	16
2.3.3.1 Survey ad hoc .....	16
2.3.3.2 Questionari standardizzati .....	16
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b> .....	<b>18</b>

<b>3.1 Cut-off dell’SDQ dei pazienti pediatrici con PKU .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Cut-off del PHQ-9 delle madri.....</b>	<b>18</b>
<b>3.3 Differenze tra gruppi.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 Correlazioni .....</b>	<b>21</b>
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Limiti .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Sviluppi futuri e importanza clinica dello studio .....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA: .....</b>	<b>27</b>

## ABSTRACT

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia autosomica recessiva rara che intacca il metabolismo dell'amminoacido fenilalanina (Phe) attraverso mutazioni genetiche dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH). In questo modo, l'enzima non riesce a svolgere efficientemente l'attività regolatoria nei confronti della fenilalanina (Phe), andando a causarne un aumento delle concentrazioni nella circolazione ematica del soggetto che ne soffre. Essendo un disturbo cronico, non esiste una cura che garantisca la guarigione, ma si può intervenire, evitando gravi danni alle funzioni cognitive dell'individuo, con dei trattamenti che vanno a regolare e ad abbassare i livelli di fenilalanina (Phe) presenti nell'organismo: la restrizione dietetica di fenilalanina (Phe), la somministrazione della tetraidrobiopterina (BH4), l'integrazione di grandi amminoacidi neutri (LNAA) e la somministrazione di pegvaliase (PEG-PAL).

Considerata la situazione gravosa imposta dalla malattia, è stato svolto uno studio che indaga il funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU e delle loro madri; in particolare, è stata studiata, attraverso l'utilizzo di alcuni strumenti testistici, la presenza di sintomi internalizzanti ed esternalizzanti, dell'intolleranza all'incertezza nei pazienti pediatrici e di sintomi depressivi nelle loro madri. Inoltre, sono state esplorate le differenze, in termini di presenza di questi costrutti, tra le tre forme della malattia: PKU classica, la più grave; PKU BH4 responsiva e iperfenilalaninemia (HPA), la più lieve. Infine, è stata prevista la presenza di correlazioni tra la gravità della malattia e alcuni costrutti psicologici (sintomi internalizzanti ed esternalizzanti, intolleranza all'incertezza).

Da questa indagine è emerso che principalmente i bambini e gli adolescenti con PKU non accusavano la presenza di alti livelli di sintomi internalizzanti, esternalizzanti e di intolleranza all'incertezza e che, allo stesso modo, le madri non presentavano sintomi depressivi. Interessante è il dato che riportava, invece, una maggiore presenza di ansia inibitoria nell'indagine dell'intolleranza all'incertezza legata alla forma più grave di malattia (PKU classica) rispetto ai pazienti che soffrivano di iperfenilalaninemia. Le correlazioni messe in luce dallo studio coinvolgono le forme di malattia e alcuni item della Survey ad hoc che indagano la qualità di vita dei pazienti pediatrici, indicandone una qualità peggiore in bambini e adolescenti con forme più gravi di PKU. Infine, un'ultima correlazione di rilievo riguarda la forma di malattia e la sottoscala dell'ansia inibitoria individuata nel costrutto dell'intolleranza all'incertezza, in accordo con quanto detto precedentemente circa la sua maggiore presenza in soggetti con una forma più grave della malattia.



## **CAPITOLO 1: BACKGROUND TEORICO**

### **1.1 La fenilchetonuria (PKU)**

La fenilchetonuria (PKU), conosciuta anche come deficit di fenilalanina idrossilasi (PAH) o malattia di Følling, è un disturbo autosomico recessivo del metabolismo della fenilalanina (Phe), determinato da varianti del gene che codifica la fenilalanina idrossilasi (PAH) (van Spronsen et al., 2021). La fenilalanina idrossilasi (PAH) è un enzima che consente di convertire la fenilalanina (Phe), che è un amminoacido essenziale assunto con la dieta, nell'amminoacido tirosina (Tyr) attraverso una reazione chimica che necessita del cofattore tetraidrobiopterina (BH4). La carenza dell'enzima PAH comporta un aumento della concentrazione di fenilalanina all'interno del circolo sanguigno e del cervello (van Wegberg et al., 2017).

Se la PKU non viene trattata, gli individui malati possono sviluppare grave disabilità intellettiva, microcefalia, epilessia, autismo, eruzione cutanea eczematosa, problemi di sviluppo, comportamentali e psichiatrici (van Wegberg et al., 2017). È possibile diagnosticare precocemente questa malattia attraverso screening neonatali ed intervenire con trattamenti farmacologici, come la tetraidrobiopterina (BH4), la fenilalanina ammonio liasi pegilata, e la restrizione dietetica della fenilalanina (Phe) (van Spronsen et al., 2021).

#### **1.1.1 Storia ed epidemiologia**

La fenilchetonuria (PKU) fu scoperta dal medico norvegese Asbjørn Følling nel 1934, quando, esaminando due fratelli con ritardo mentale, riscontrò nell'analisi delle loro urine la presenza di corpi chetonici e identificò una sostanza non presente in natura fino ad allora sconosciuta: l'acido fenilpiruvico. Følling, perciò, dedusse che derivasse dalla fenilalanina (Phe) assunta attraverso l'alimentazione. In seguito a questa scoperta, Jervis negli Stati Uniti e Penrose e Quastel in Gran Bretagna rinominarono la condizione clinica come fenilchetonuria (PKU; Woolf et al., 2020).

Mentre Penrose riteneva che il ritardo mentale e le altre anomalie chimiche fossero entrambi conseguenza degli effetti di un solo gene; il dottor Vulliamy e il dottor Woolf ipotizzavano che il ritardo mentale fosse frutto di un'elevata concentrazione di fenilalanina (Phe) o di un suo metabolita, che causava un'intossicazione del cervello e poteva essere attenuato con la riduzione della presenza di questa sostanza nel circolo sanguigno. Da qui ebbe origine l'idea, che ancora oggi è considerata uno dei trattamenti cardine della PKU, della regolazione di fenilalanina (Phe) attraverso la restrizione dietetica (Woolf et al., 2020).

La prevalenza della fenilchetonuria (PKU) differisce nelle varie zone del mondo. In Europa si riscontra una prevalenza media di 1:10.000 neonati circa; in particolare in alcuni Paesi, ad esempio l'Irlanda che ha un tasso più elevato (circa 1:4.500), mentre la Finlandia presenta un tasso notevolmente basso (<1:100.000) (van Spronsen et al., 2021).

### **1.1.2 Eziopatogenesi e classificazione**

L'iperfenilalaninemia (HPA) è derivata da alcune varianti patogenetiche presenti nel gene che codifica l'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH), situato sul cromosoma 12. Esse sono ereditate in modo autosomico recessivo e contribuiscono a produrre monomeri PAH che hanno ridotta o nulla attività o alla totale mancanza di questa proteina. Queste varianti sono più di 1.000 e la loro unione comporta la formazione di più di 2.600 genotipi noti che provocano la PKU (van Spronsen et al., 2021).

La fenilchetonuria (PKU) e l'iperfenilalaninemia (HPA) sono causa di gravi problemi cerebrali, in concordanza a compromissioni dello sviluppo cognitivo. In particolare, l'HPA determina un'alterazione nella crescita dendritica delle cellule neuronali e nella connettività delle sinapsi. La presenza di fenilalanina (Phe) nel cervello causa disfunzioni nella sintesi del colesterolo, inibendo l'attività dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi o di altre sostanze lipidiche cerebrali utili alla produzione di mielina (van Spronsen et al., 2021). Anche la produzione di energia, necessaria al corretto funzionamento del metabolismo cerebrale, risulta compromessa, comportando alterazioni della memoria, meccanismo che sembrerebbe legato all'assorbimento del glucosio nell'ippocampo: la fenilalanina (Phe) andrebbe ad inibire la piruvato-chinasi o altri enzimi coinvolti nel processo di glicolisi o di fosforilazione ossidativa (van Spronsen et al., 2021). Altri processi in cui agisce la fenilalanina (Phe) inficiandone il normale funzionamento sono il disturbo del trasporto dei grandi amminoacidi neutri (LNAA), che si spostano dal sangue al cervello, e la sintesi di neurotrasmettitori (tra cui dopamina, noradrenalina e serotonina) e proteine (Mitchell et al., 2011). In queste situazioni, la fenilalanina (Phe) compete con queste sostanze per poter attraversare la barriera emato-encefalica, peggiorando, così, la carenza di dopamina ed altri neurotrasmettitori (Christ et al., 2010).

La scarsità dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH) comporta la presenza nella circolazione sanguigna di alti livelli di fenilalanina (Phe) che, oltre a risultare tossica per lo sviluppo cerebrale e cognitivo, causa diversi disturbi. In base a questo, sono stati ideati degli schemi di classificazione (Mitchell et al., 2011).



Un primo schema proposto da Kayaalp et al. (1997) era stato creato per fornire una nomenclatura dei disturbi e si articolava nel seguente modo:

1. PKU: è la più grave tra le tre tipologie e, se non trattata, è associata a concentrazioni di fenilalanina (Phe) plasmatiche pari a 1.000  $\mu\text{mol/L}$  e ad una tolleranza alimentare di questo amminoacido di 500 mg/die. Inoltre, è collegata ad un maggior rischio di sviluppare gravi problemi a livello cognitivo;
2. HPA non-PKU (iperfenilalaninemia non-fenilchetonuria): è associata a concentrazioni di fenilalanina (Phe) plasmatiche superiori alla soglia normale (ossia 120  $\mu\text{mol/L}$ ), ma inferiori a 1.000  $\mu\text{mol/L}$  nel caso in cui il soggetto segua una dieta normale. Comporta un minor rischio di alterazioni durante lo sviluppo cognitivo anche se non viene seguito un trattamento;
3. PKU variante: vi rientrano tutti i soggetti che non sono annoverabili nelle due categorie precedenti.

Un secondo schema di classificazione proposto da Guldborg et al. (1998) determina quattro categorie, a seconda della tolleranza alla fenilalanina (Phe) nei primi 5 anni di vita:

1. PKU classica: è caratterizzata da una completa o quasi mancanza di attività dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH). La tolleranza dei soggetti alla fenilalanina (Phe) è di 250-350 mg al giorno con la dieta, al fine di mantenerne la concentrazione nel sangue al di sotto delle 300  $\mu\text{mol/L}$  (5 mg/dL). In assenza di una dieta, gli individui che ne soffrono sviluppano gravi e irreparabili disabilità intellettive;
2. PKU moderata: la tolleranza di fenilalanina (Phe) nei soggetti malati è di 350-400 mg al giorno con la dieta;
3. PKU lieve: la tolleranza di fenilalanina (Phe) nei soggetti malati è di 400-600 mg al giorno con la dieta;
4. HPA (iperfenilalaninemia) lieve: i soggetti mostrano concentrazioni plasmatiche di fenilalanina (Phe) al di sotto di 600  $\mu\text{mol/L}$ , seguendo una dieta normale.

Questi schemi forniscono una classificazione delle diverse forme di questo disturbo, ma non è possibile utilizzarli sempre perché non è presente una chiara applicazione clinica. Inoltre, è importante considerare che la PKU presenta aspetti complessi che le categorizzazioni non prevedono e la tolleranza alla fenilalanina (Phe) muta al variare dell'età (Mitchell et al., 2011).

### **1.1.3 Sintomatologia**

La sintomatologia della fenilchetonuria (PKU), nel caso in cui non venga trattata o i livelli di Phe siano molto alti all'interno dell'organismo, comprende: grave disabilità intellettiva, epilessia, microcefalia, problemi di comportamento, odore corporeo di muffa (causato dall'eccesso di fenilalanina e dei suoi metaboliti), eczema, cecità corticale, riduzione della pigmentazione di pelle e capelli (dovuto all'inibizione della tirosinasi da parte degli elevati livelli di Phe). Durante l'età adulta possono insorgere altre problematiche riguardanti esagerati riflessi tendinei, tremore e paraplegia o emiplegia (condizione in cui uno dei due lati del corpo è paralizzato). Adulti che per lungo periodo seguono un trattamento non adeguato possono sviluppare spasticità agli arti inferiori, atassia cerebellare (disturbo dell'equilibrio), encefalopatia e anomalie visive, oltre alla possibilità di manifestare sintomi di demenza (van Spronsen et al., 2021). I soggetti mai trattati o trattati tardivamente possono riscontrare preoccupanti problemi comportamentali o psichiatrici (come depressione, ansia e fobie) all'età di 30-40 anni circa (Mitchell et al., 2011).

Un individuo a cui viene diagnosticata la PKU ha una maggiore probabilità di sviluppare disturbi cognitivi, come deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbi dell'apprendimento e deficit delle funzioni esecutive (in particolare di pianificazione, organizzazione, memoria di lavoro e controllo inibitorio) rispetto ad un soggetto sano (Christ et al., 2010; van Spronsen et al., 2021).

Lo studio condotto da Arnold et al. (1998) ha prodotto interessanti risultati circa gli effetti della Phe sul funzionamento cognitivo e motorio dei soggetti malati, notandone un decremento associato all'alterato metabolismo della dopamina, il cui bersaglio è la corteccia motoria, e sul funzionamento comportamentale, riscontrando comportamento aggressivo, impulsivo e attivo in adulti con PKU non trattata e più negativo in associazione con la mancata aderenza alla dieta.

### **1.1.4 Diagnosi**

Per diagnosticare la fenilchetonuria (PKU) alla nascita vengono svolti dei test sul neonato, il quale fisicamente tende a presentare minor peso corporeo e circonferenza del cranio rispetto alla norma. Solitamente lo screening neonatale (NBS) per la PKU viene fatto di routine ad ogni nascituro tra le 24 e le 72 ore di vita e consiste in una puntura del tallone da cui viene prelevata una goccia di sangue depositata su un cartoncino di una particolare carta da filtro (chiamata carta di Guthrie), sulla quale verranno eseguiti i test laboratoriali (van Spronsen et al., 2021).

I test di screening neonatale per la PKU sono attualmente tre:

1. il test di inibizione batterica (BIA; Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021);

2. l'analisi fluorimetrica (FMA; van Spronsen et al., 2021);
3. la spettrometria di massa tandem (MS-MS; van Spronsen et al., 2021).

Una volta definito l'esito positivo dello screening neonatale (NBS), è necessario svolgere ulteriori indagini per distinguere la tipologia di alterazione rilevata e intervenire tempestivamente con un trattamento adeguato (Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021).

Se il neonato presenta un deficit nel metabolismo di BH<sub>4</sub>, significa che può mostrare un qualsiasi grado di iperfenilalaninemia (HPA). La diagnosi precoce di questi deficit permette di intervenire tempestivamente con un trattamento farmacologico che agisce prevenendo eventuali danni cerebrali irreversibili. Questo tipo di indagini sarebbero consigliate anche nel caso in cui il bambino presenti esito negativo allo screening neonatale (NBS) (van Wegberg et al., 2017).

### **1.1.5 Trattamento terapeutico**

Il trattamento per la PKU ha come obiettivi principali il controllo e la regolarizzazione delle concentrazioni di fenilalanina (Phe) nella circolazione sanguigna e uno sviluppo neurocognitivo ottimale (Mitchell et al., 2011; van Spronsen et al., 2021).

La principale forma di trattamento utilizzata per questo disturbo è la dieta a basso contenuto di Phe, che deve essere seguita dall'individuo per tutto l'arco di vita. Per prevenire lo sviluppo di danni neurologici, le linee guida consigliano l'utilizzo precoce del trattamento (entro 10 giorni dalla nascita) (van Wegberg et al., 2017). La dieta è caratterizzata da tre parti: la restrizione del consumo di proteine naturali, l'integrazione di amminoacidi privi di fenilalanina (Phe) e l'assunzione di alimenti a basso contenuto proteico (van Wegberg et al., 2017; van Spronsen et al., 2021). Per consentire una sintesi proteica adeguata, viene somministrato un particolare alimento medico che funge da sostituto proteico e consiste in una miscela di amminoacidi non contenente fenilalanina (Phe) e ricca di tirosina (Tyr), bilanciata con altri micronutrienti, che i pazienti assumono come fosse una bevanda (Lichter-Konecki et al., 2019; van Spronsen et al., 2021). Per ottenere dei risultati ottimali è necessaria l'aderenza alla dieta per tutto il ciclo di vita in modo continuativo, al fine di monitorare e regolarizzare i livelli di Phe nel sangue. Tuttavia, la compliance di questo trattamento varia nelle diverse fasi di vita (MacLeod et al., 2010). La scarsa aderenza al trattamento dietetico, in particolare durante l'adolescenza e l'età adulta, causa un innalzamento dei livelli di Phe e possono facilmente svilupparsi problemi neuropsichiatrici, come depressione, ansia e scarse capacità delle funzioni esecutive (Lichter-Konecki et al., 2019).

Oltre alla dieta a basso contenuto di fenilalanina (Phe), sono stati sviluppati altri trattamenti di tipo farmacologico che possono essere associati alla restrizione dietetica.

Una prima terapia è la somministrazione di sapropterina dicloridrato, ossia la versione sintetica della tetraidrobiopterina (BH4), che è il cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH). Questo trattamento permette di aumentare la tolleranza di fenilalanina (Phe) dell'organismo e, affiancato alla dieta, ne riduce le concentrazioni; in questo modo l'individuo può consumare un maggior numero di alimenti naturali che contengono proteine (Lichter-Konecki et al., 2019).

Un secondo trattamento associato alla dieta è l'integrazione dei grandi amminoacidi neutri, che competono con la fenilalanina (Phe) per determinate proteine carrier che li trasportano attraverso la mucosa intestinale e la barriera emato-encefalica e permettono di abbassare la concentrazione di Phe (MacLeod et al., 2010; van Wegberg et al., 2017).

L'ultimo trattamento farmacologico previsto vede protagonista l'enzima fenilalanina ammonio liasi (PAL), che è in grado di metabolizzare la fenilalanina (Phe) in acido trans-cinnamico e ammoniaca. Nella versione sviluppata per l'utilizzo umano, al PAL è stato addizionato del polietilenglicole (PEG), al fine di proteggere l'enzima dalla reazione del sistema immunitario del soggetto ospite e dalla resistenza alle proteasi. Questa versione, definita pegliata, è abbreviata in PEG-PAL e chiamata pegvaliase (Lichter-Konecki et al., 2019).

## **1.2 Funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU**

### **1.2.1 Qualità di vita, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti**

Thimm e colleghi (2013) hanno condotto un'indagine sulla qualità di vita relativa alla salute di bambini e adolescenti di età 0-18 anni affetti da PKU che seguono il trattamento dietetico, utilizzando i test KINDL-R ed SDQ. I risultati indicano che la qualità di vita dei pazienti è paragonabile a quella degli individui sani del gruppo di controllo e dal test SDQ è emerso che uno scarso controllo metabolico è correlato significativamente a problemi comportamentali nei pazienti, anche se nelle altre scale non erano state riscontrate correlazioni significative. Ciò, probabilmente, è dovuto alle alte concentrazioni di Phe che influenzano l'umore, favorito da una scarsa compliance nei pazienti della fascia d'età compresa tra i 7 e i 9 anni. Studi precedenti riguardo la psicopatologia legata alla PKU hanno messo in risalto una percezione di scarsa autonomia e scarsa integrazione sociale con i pari tra gli adolescenti malati (Weglage et al., 1992), anche a causa delle gravose restrizioni dietetiche a cui sono sottoposti per via del trattamento terapeutico (Brumm et al., 2010). Sia questo studio che altri presenti in letteratura (Landolt et al., 2002), dimostrano che la dieta a basso contenuto di fenilalanina

(Phe) e la malattia in sé non sembrano pesare sulla qualità di vita dei pazienti, anche se alcuni soggetti percepiscono come angoscianti i trattamenti e i controlli metabolici.

Nello studio svolto da Cazzorla e colleghi (2014), è stata indagata la qualità di vita, aspetti specifici del funzionamento e sintomi ansiosi e depressivi in una coorte di 22 pazienti pediatriche affette da PKU lieve trattate con BH4 e 21 affette da PKU classica trattate con le restrizioni dietetiche. I pazienti con PKU lieve avevano riportato punteggi più elevati di qualità della vita rispetto a quelli con PKU classica, inoltre sono emersi livelli di qualità di vita maggiori in soggetti trattati da lungo tempo, indipendentemente dalla terapia. Complessivamente, è stato constatato che entrambi i gruppi hanno una qualità di vita simile a quella della popolazione sana, nonostante gli adolescenti abbiano lamentato che l'impegnativa aderenza alla dieta limita in modo considerevole le loro attività quotidiane. I risultati hanno confermato la presenza di sintomi internalizzanti (principalmente disadattamento ansioso) in alcuni pazienti.

Uno studio condotto da Landolt e colleghi (2002) su un campione di 37 soggetti con PKU di età 3-18 anni che hanno iniziato a seguire il trattamento di restrizione dietetica precocemente, ha valutato la loro qualità di vita e funzionamento psicologico. I risultati ottenuti evidenziano una qualità di vita nella norma, con la presenza, però, di emozioni meno positive rispetto al gruppo di controllo; inoltre non sono emersi alti livelli di problemi comportamentali. È stato, anche, riscontrato che la malattia in sé, il trattamento dietetico e i controlli legati ad essi non danneggiano in modo rilevante la qualità di vita legata agli aspetti della salute e del funzionamento psicologico dei pazienti. Questi risultati sono concordi con studi su altre malattie croniche, ad esempio asma, cancro, diabete di tipo 1 e fibrosi cistica (Lavigne et al., 1992). Una possibile spiegazione dei buoni livelli di qualità di vita in pazienti con PKU viene individuata nei frequenti follow-up medici che prevedono la misurazione di Phe nel sangue, che permette ai pazienti di confrontarsi con le figure mediche circa dubbi e domande sulla malattia e sul suo decorso; inoltre, i bambini con PKU che sono abituati fin dalla nascita ad aderire al trattamento di restrizione dietetica, possono percepirlo come un'abitudine quotidiana.

Walder e colleghi (2010) hanno svolto uno studio su un campione di 116 soggetti affetti da PKU tra 1,5 e 18 anni d'età che seguono un trattamento, al fine di individuare i possibili problemi emotivi e comportamentali sviluppati e appurare la presenza di fattori maladattivi precoci. Non sono emersi disturbi di tipo emotivo e comportamentale clinicamente rilevanti, andando, così, a consolidare l'idea secondo cui la terapia e la prevenzione possono prevenire da outcomes disfunzionali; infatti, si nota che gli esiti ottenuti dal gruppo di pazienti è comparabile a quello di controllo formato da individui sani. È importante, però, evidenziare che alcuni soggetti hanno riportato alti livelli in alcuni indici del

questionario CBCL utilizzato (es. thinking problems) e che nei maschi adolescenti si è riscontrata una maggiore frequenza di disturbi della condotta. La presenza di disturbi esternalizzanti, inoltre, è indicata come un fattore predittivo per lo sviluppo di future avvisaglie di disagio, tra cui disturbi dell'apprendimento, del comportamento, frequentazione di servizi di salute mentale, comportamenti suicidari o abuso di sostanze. Oltre a questo tipo di sintomi, è emerso che, con l'aumentare dell'età, in entrambi i sessi emergono maggiori tratti internalizzanti, a discapito di quelli esternalizzanti. Inoltre, il mantenimento dei livelli di Phe entro gli intervalli stabiliti permette di raggiungere un maggior controllo sui disturbi comportamentali. Infine, è stata constatata una maggiore difficoltà nella regolazione emotiva in bambini di 3-4 anni d'età a differenza del campione normativo; fenomeno spiegato con una più elevata intensità dell'attività dei fattori neurobiologici.

### **1.3 Funzionamento psicologico delle madri di pazienti affetti da PKU**

#### **1.3.1 Qualità di vita e stress genitoriale**

Fidika e colleghi (2013) hanno svolto uno studio cross-sectional indagando la qualità di vita dei genitori di bambini con PKU e alcuni fattori che possono essere coinvolti nella sua influenza. I risultati indicano una buona qualità di vita percepita dal campione, che si può spiegare con il fatto che la PKU è un disturbo altamente reattivo al trattamento rispetto ad altre malattie croniche. È, però, necessario precisare che una piccola parte dei genitori che hanno partecipato alla ricerca ha riportato un peggioramento della qualità di vita, in particolar modo nell'aspetto dello sviluppo personale; mentre alti valori sono stati riscontrati nella soddisfazione per la famiglia. Un'altra caratteristica rilevante riguarda la differenza d'età dei figli malati nella qualità di vita dei genitori: genitori di bambini con PKU in età prescolare riportano livelli minori di qualità di vita, in particolare negli aspetti personali, rispetto a genitori di bambini e ragazzi con PKU in età scolare e in adolescenza.

Nello studio di Morawska e colleghi (2019) è stato indagato l'impatto della PKU e il relativo trattamento sulla qualità di vita di genitori con bambini che soffrono di questo disturbo. I risultati mettono in evidenza un maggiore senso di colpa provato dalle madri di bambini affetti da PKU classica per la scarsa aderenza alla dieta e l'assunzione degli integratori amminoacidici rispetto alle madri di bambini con PKU lieve e iperfenilalaninemia; inoltre, è stato riscontrato un livello moderato di ansia nelle madri nei confronti dei livelli di fenilalanina del figlio malato. Oltre a ciò, elevati livelli di Phe del bambino sono stati associati positivamente ad un maggiore livello di stress genitoriale e negativamente ad uno stile genitoriale iperreattivo. Inoltre, l'intensità dei problemi a livello emotivo e comportamentale manifestati dai bambini malati è stato individuato come fattore predittivo riguardo

l'impatto emotivo della PKU sulle loro madri. A causa della condizione di cronicità della fenilchetonuria di cui soffrono i bambini, le madri li vedono come vulnerabili e ciò le spinge ad adottare strategie e comportamenti genitoriali di eccessiva indulgenza, controllo, iperprotezione ed invadenza.

Medford e colleghi (2017) hanno indagato i livelli di disagio psicologico, stress genitoriale, resilienza, supporto sociale e dipendenza del figlio percepiti dai genitori con bambini di età 0-16 anni affetti da PKU. Dai risultati emersi si riscontrano alti livelli di disagio psicologico nei genitori, in relazione alle difficoltà connesse alla cura della malattia del figlio; è stato riscontrato, però, anche un aumento della resilienza genitoriale, associato ad una riduzione del disagio psicologico. Inoltre, la dipendenza del bambino dal genitore per la compliance al trattamento dietetico non risulta associata al livello di disagio psicologico, stress genitoriale e resilienza provati dal caregiver. Inoltre, maggiori livelli di percezione di supporto familiare prevedono un migliore controllo metabolico del figlio.

### **1.3.2 Depressione e ansia**

Un bambino che soffre di PKU necessita di un maggior numero di cure e attenzioni rispetto ad uno sano, richiedendo una più assidua presenza delle figure genitoriali nella sua vita, nella gestione della sua routine, dei trattamenti seguiti e del rilevamento dei livelli di Phe nell'organismo; perciò, l'investimento richiesto, a livello fisico e psicologico, ad un genitore con un figlio con PKU è nettamente superiore di quello richiesto ad un genitore di un bambino sano. Questo profondo coinvolgimento sollecitato dalla condizione clinica del ragazzo può avere effetti negativi sul funzionamento psicologico del caregiver, ad esempio aumentando i livelli di ansia circa l'evoluzione e le alterazioni della PKU del bambino oppure per via del trattamento dietetico rigido a cui il genitore deve provvedere e monitorare; oltre alla possibilità di sviluppare sintomi depressivi per la situazione cronica del disturbo del figlio e le restrizioni imposte dalla malattia nei vari ambiti di vita del bambino.

Gunduz e colleghi (2015) hanno condotto uno studio sulla depressione e l'ansia di genitori con bambini affetti da PKU classica. È emerso che le madri di pazienti con PKU riportavano punteggi significativamente alti di depressione, di ansia di tratto e di stato ed una minore qualità di vita psicofisica, oltre ad alti livelli di stress, rispetto ai padri dei pazienti e al gruppo di controllo. Viene riportata, inoltre, una propensione all'iperprotettività come strategia genitoriale adottata nei confronti del figlio.

Mahmoudi-Gharaei e colleghi (2011) hanno svolto uno studio che esplorava i fattori demografici e la presenza di depressione, ansia e stress nei genitori di bambini affetti da PKU. Dai risultati ottenuti

è emerso che i genitori con figli affetti da PKU hanno livelli di depressione, ansia e stress maggiori rispetto ai genitori di bambini sani. Inoltre, è stato riscontrato che l'occupazione lavorativa, la depressione e l'ansia sono i principali fattori che influenzano la loro qualità di vita.

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

L'intolleranza all'incertezza (IU) viene definita da Carleton come "l'incapacità dispositiva di un individuo di sopportare la risposta avversiva innescata dalla percezione dell'assenza di informazioni salienti, chiave o sufficienti, e sostenuta dalla percezione associata dell'incertezza" (Carleton, 2016). Perciò, soggetti che hanno alti livelli di intolleranza all'incertezza (IU) valutano gli eventi futuri non certi come potenziali minacce e, per cercare di controllarli o aggirarne l'incertezza, costruiscono credenze negative circa le loro abilità di coping ad essi, provando alti livelli di angoscia che danno origine ad una serie di comportamenti disadattivi, che variano dall'evitamento all'esagerata ricerca di informazioni (Bottesì et al., 2019). Questo costrutto è considerato come un fattore trans-diagnostico sottostante al nevroticismo e che caratterizza una serie di disturbi, quali i disturbi d'ansia, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), i disturbi alimentari e il disturbo da stress post traumatico (DPTS) (Bottesì et al., 2019). L'intolleranza all'incertezza (IU) si può dividere in due componenti: prospettica, che consiste nell'attitudine a cercare informazioni al fine di ridurre l'incertezza, e inibitoria, che riguarda, invece, le risposte orientate all'evitamento dell'incertezza, inibendo così azioni o esperienze causate da essa (Bottesì et al., 2019).

Al giorno d'oggi in letteratura non esistono ancora studi che indagano gli effetti di questo costrutto in soggetti con PKU; perciò, di seguito, verranno proposte alcune ricerche sull'intolleranza all'incertezza in campioni pediatrici sani.

Uno studio condotto da Wright e colleghi (2016) si propone di esaminare il legame tra l'intolleranza all'incertezza e l'ansia per la salute in un campione di ragazzi tra gli 11 e i 17 anni. L'ansia per la salute è stata definita come la preoccupazione e la paura che i cambiamenti percepiti a livello somatico possano essere indice dello sviluppo di un disturbo grave (Asmundson et al., 2010). Dai risultati ottenuti sono emerse correlazioni tra l'intolleranza all'incertezza e tutte le categorie di sintomi relativi: è stato determinato, infatti, che entrambe le sottoscale dell'IU sono associate ai punteggi, sia totali che delle sottoscale, del CIAS, che misura la paura legata ai sintomi dell'ansia. Sembra, dunque, che una bassa tolleranza all'incertezza possa essere collegata ad un aumento di ansia e preoccupazione somatiche ambigue.



Nel 2012, Dugas e alcuni colleghi hanno condotto uno studio longitudinale di 5 anni che indaga l'associazione di intolleranza all'incertezza e paura dell'ansia con la preoccupazione in un campione di adolescenti. Confrontando i risultati ottenuti con ricerche condotte sugli adulti, si può assumere che l'IU conduca alla preoccupazione per mezzo di pregiudizi di valutazione e la messa in atto di comportamenti di evitamento in modo simile sia negli adulti che negli adolescenti. Inoltre, è possibile dedurre che la preoccupazione porti all'IU intromettendosi nella rivalutazione della pericolosità di situazioni incerte; perciò, gli adolescenti che la utilizzano per aumentare la sicurezza possono tollerare meno l'incertezza durante il corso della loro vita.

Dopo aver osservato i risultati emersi nelle ricerche precedenti, è possibile comprendere la relazione tra PKU e intolleranza all'incertezza. La fenilchetonuria è una malattia cronica, che comporta un rigido monitoraggio delle concentrazioni di Phe nell'organismo e una persistente aderenza ai trattamenti seguiti, che riescono ad inibire le conseguenze dannose per lo sviluppo causate dal disturbo. Il decorso della malattia può subire costantemente alterazioni e, perciò, può determinare un diverso esito nel corretto sviluppo delle funzioni cognitive del bambino. Queste condizioni imposte dalla PKU impattano in modo significativo nella vita dei pazienti e possono portare ad una minore tolleranza all'incertezza del futuro, con un aumento dei comportamenti volti all'evitamento di eventi ansiogeni riguardanti la loro situazione clinica.

## **CAPITOLO 2: RICERCA**

### **2.1 Obiettivi**

Questo studio si preme di indagare il funzionamento psicologico di bambini e adolescenti affetti da PKU e delle loro madri: in particolare, va ad esplorare la presenza dell'intolleranza all'incertezza e di altri costrutti, quali sintomi internalizzanti ed esternalizzanti nei pazienti pediatrici, e sintomi depressivi nelle loro madri.

### **2.2 Ipotesi**

Ipotesi 1: ci si aspetta che i bambini e gli adolescenti affetti da PKU presentino alti livelli di intolleranza all'incertezza, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti. Alcuni studi in letteratura indicano, infatti, che i pazienti con PKU fino ai 18 anni presentano punteggi elevati di sintomi internalizzanti, quali ansia e depressione (Walder et al., 2010; Cazzorla et al., 2014), ed esternalizzanti (Walder et al., 2010), a causa della situazione gravosa imposta dalla malattia cronica, dal suo trattamento terapeutico e dalle alte concentrazioni di fenilalanina nell'organismo.

Inoltre, si attendono alti livelli di sintomi depressivi nelle madri dei bambini con PKU, come riportato in diversi studi in letteratura che hanno riscontrato una maggiore presenza di depressione, ansia e stress genitoriale in genitori con figli che soffrono di PKU (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011; Gunduz et al., 2015).

Ipotesi 2: un'altra differenza che si prevede di riscontrare è quella tra le diverse tipologie di malattia (iperfenilalaninemia, PKU lieve e PKU classica). Si ipotizza che nei pazienti con PKU classica, che è la forma più grave, la presenza di intolleranza all'incertezza, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti differisca rispetto alle altre due categorie del disturbo. Allo stesso modo, si prevede che ciò avvenga anche tra pazienti con PKU lieve e iperfenilalaninemia (HPA), che è la forma più debole della malattia. In alcuni studi presenti in letteratura sono state individuate differenze nel funzionamento cognitivo in bambini affetti da PKU classica e iperfenilalaninemia: in particolare, i risultati emersi indicano che i bambini con PKU classica presentano punteggi inferiori nei test che esaminano le funzioni cognitive rispetto a quelli del gruppo di controllo sano e che i bambini con HPA, invece, riportano punteggi simili a quelli del controllo, mettendo in luce una maggior difficoltà nei soggetti con la forma più grave del disturbo (Gassió et al., 2005). Si può, perciò, ipotizzare che, similmente alle disparità individuate dallo studio appena illustrato, alcuni aspetti del funzionamento psicologico possono differire in pazienti con le diverse forme di PKU.

Ipotesi 3: si presuppone che dai risultati ottenuti emergano delle correlazioni tra la gravità della malattia e alcuni costrutti psicologici (ad esempio sintomi internalizzanti, intolleranza all'incertezza, sintomi esternalizzanti, qualità di vita, stress pediatrico), determinando così un legame tra gli aspetti indagati. Come indicato in diversi studi presenti nella letteratura scientifica, si attendono correlazioni tra la presenza di sintomi internalizzanti, quali ansia e depressione, oppure comportamenti esternalizzanti e la PKU, ad indicare che in soggetti con questo disturbo esiste una relazione tra la malattia stessa e la comparsa di questi sintomi (Landolt et al., 2002; Walder et al., 2010; Thimm et al., 2013).

## **2.3 Metodo**

### **2.3.1 Campione**

Il campione clinico è composto da 36 bambini di età compresa tra gli 8 e i 18 anni ( $M = 11,81$ ;  $DS = 2,816$ ), dei quali il 61,1% è di sesso maschile e il 38,9% di sesso femminile. Il 50,0% dei pazienti soffre di PKU classica, il 22,2% di PKU BH4 responsiva e il 27,8% di iperfenilalaninemia (HPA). Il 52,8% dei soggetti malati viene trattato con le restrizioni dietetiche per la fenilalanina (Phe), il 16,7% segue il trattamento con il BH4, l'8,3% segue entrambi, mentre il 22,2% non necessita di un trattamento. Inoltre, è stata indagata la presenza di fratelli o sorelle ed è risultato che il 51,9% ha fratelli o sorelle sani, l'11,1% ha fratelli o sorelle con PKU e il 37,0% non ha fratelli o sorelle. È stato riportato, anche, se i pazienti soffrono di altre malattie oltre alla fenilchetonuria (PKU) ed è emerso che il 94,3% non è affetto da altre patologie, mentre il 5,7% lo è.

Il campione delle madri dei pazienti prevede la presenza di 36 donne di età compresa tra i 36 e i 54 anni ( $M = 44,07$ ;  $DS = 4,624$ ); per il 92,6% caucasiche, il 3,7% asiatiche e il 3,7% africane. Per quanto riguarda l'occupazione, il 76,9% di loro ha un lavoro, il 19,2% è genitore a casa e il 3,8% è disoccupato. In riferimento al titolo di studio, il 19,2% ha conseguito il diploma di scuola secondaria, il 38,5% il diploma di scuola di istituto superiore, mentre il 42,3% la laurea o un altro titolo superiore. Andando ad indagare la situazione familiare del genitore, il 77,8% è sposato, il 7,4% è convivente e il 14,8% è divorziato.

### **2.3.2 Procedura**

Lo studio è stato condotto presso l'UOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie dell'Ospedale di Padova e i dati sono stati raccolti in presenza, attraverso la somministrazione di questionari selezionati a bambini e ragazzi affetti da PKU e alle loro madri. I soggetti venivano contattati nel momento in

cui si recavano in ospedale per le visite di routine, venivano spiegate loro le modalità e le finalità dello studio così da poter fornire il consenso informato per la loro partecipazione e per quella dei loro figli. La compilazione dei questionari richiedeva un tempo di circa 20-30 minuti e avveniva in un luogo silenzioso e tranquillo, dove i partecipanti potevano rispondere senza distrazioni.

### **2.3.3 Strumenti**

#### **2.3.3.1 Survey ad hoc**

È stata creata una Survey ad hoc per indagare il funzionamento psicologico dei pazienti affetti da PKU e delle loro madri. In particolare, per i pazienti, sono stati indagati alcuni aspetti sociodemografici (es. età e genere), la preoccupazione circa la propria salute e quanto difficile era per il soggetto attendere i risultati dei propri esami o test clinici. Inoltre, per questa Survey, sono stati utilizzati anche alcuni item presenti nel questionario *PKU – Quality of life* (PKU-QoL; Regnault et al., 2015; Jurecki et al., 2017), che fornivano informazioni circa l'impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente. Mentre, per le madri, sono stati raccolti gli aspetti sociodemografici (età, etnia, occupazione, titolo di studio e stato familiare) e sono stati estrapolati alcuni item da due questionari: *Pediatric Inventory for Parents* (PIP; Streisand, 2001) e *PKU – Quality of life* (PKU-QoL, nella versione per genitori; Regnault et al., 2015; Jurecki et al., 2017), in cui vengono rilevati, rispettivamente, lo stress genitoriale circa gli eventi che riguardavano la malattia del figlio e l'influenza del disturbo del figlio sulla qualità di vita.

#### **2.3.3.2 Questionari standardizzati**

Al campione clinico di bambini e adolescenti sono stati somministrati lo *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) e l'*Intolerance of Uncertainty Scale-Revised* (IUS-R).

Lo *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ, Goodman, 2001; Di Riso et al., 2010) è un questionario self-report che indaga il funzionamento psicologico in bambini e giovani. L'SDQ è caratterizzato da 25 item, alcuni positivi e altri negativi, a cui i soggetti rispondono utilizzando una scala Likert a 3 punti (da 1 “non è vero” a 3 “assolutamente vero”) per indicare quanto ogni item si applica alla situazione del bambino. A loro volta, i 25 item sono suddivisi in 5 scale (5 item per ognuna di esse), quattro delle quali indagano le difficoltà nel funzionamento del soggetto e una riguardante i comportamenti prosociali: “Sintomi emotivi” (EMO), “Problemi comportamentali” (COND), “Iperattività–difficoltà a mantenere la concentrazione” (HYPER), “Difficoltà nella relazione coi pari” (PEER) e “Comportamenti prosociali” (PROS). Le quattro scale che riguardano

gli aspetti di debolezza formano insieme il Total Difficulties Score (TDS), un punteggio globale delle debolezze del funzionamento psicologico del soggetto (Goodman, 2001; Di Riso et al., 2010). Il questionario è stato validato nella versione italiana per bambini e ragazzi italiani di età compresa tra gli 8 e i 18 anni (Di Riso et al., 2010).

L'*Intolerance of Uncertainty Scale-Revised* (IUS-R, Bottesi et al., 2019; Bottesi et al., 2022) è un questionario self-report che deriva dalla semplificazione del linguaggio utilizzato nello IUS-12, permettendo di leggerlo e comprenderlo, così, anche a bambini di 11 anni. L'IUS-R è costituito da 12 item che valutano quanto l'incertezza viene percepita come angosciante e sconvolgente dal soggetto, dividendosi in due sottoscale: "Sottoscala dell'ansia prospettica" e "Sottoscala dell'ansia inibitoria". Ad ogni item viene assegnato un valore utilizzando una scala Likert a 5 punti (da 1 "per niente d'accordo" a 5 "completamente d'accordo"). Nella versione italiana, il questionario è stato validato per bambini e ragazzi italiani dagli 11 ai 17 anni d'età (Bottesi et al., 2019; Bottesi et al., 2022).

Alle madri dei pazienti con PKU è stato somministrato il *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9, Kroenke et al., 2001; Rizzo et al., 2001; Menchetti et al., 2013), un questionario self-report che indaga l'intensità dei sintomi depressivi nei soggetti (scarso interesse, deflessione del tono dell'umore, problemi nell'addormentamento, stanchezza, aumento o diminuzione dell'appetito, scarsa opinione di sé, scarsa concentrazione, velocità o lentezza atipica nei movimenti e nell'eloquio, pensieri di morte). È composto da 9 item che vengono valutati attraverso una scala Likert a 4 punti (da 0 "per niente" a 3 "quasi ogni giorno"), il cui punteggio totale può variare da 0 a 27. In base al risultato ottenuto, è possibile determinare l'intensità dei sintomi depressivi: da 5 a 9 punti si indicano "Sintomi depressivi minimi/Depressione sottosoglia", da 10 a 14 punti "Depressione minore/Depressione maggiore lieve", da 15 a 19 punti "Depressione maggiore moderata" e oltre i 20 punti "Depressione maggiore severa" (Kroenke et al., 2001). Alla fine della parte diagnostica del PHQ-9 è stato inserito un item aggiuntivo che chiede quanto i problemi indicati rendono difficoltoso svolgere il proprio lavoro, occuparsi delle cose a casa e avere buoni rapporti con gli altri. Nella versione italiana, il questionario è stato sottoposto ad adulti italiani con età superiore ai 18 anni (Rizzo et al., 2001; Menchetti et al., 2013).

## CAPITOLO 3: RISULTATI

### 3.1 Cut-off dell'SDQ dei pazienti pediatrici con PKU

L'SDQ è un questionario che presenta una soglia (cut-off) che, in base al totale ottenuto, distingue una fascia di punteggio normale e una clinica. Nella *Tabella 1* viene illustrata la distribuzione del campione in base al cut-off, indagata anche nelle sottoscale dell'SDQ.

SDQ	Fascia normativa	Fascia clinica
SDQ - Total Difficulties Score (TDS)	86,2%	13,8%
SDQ - Sintomi emotivi (EMO)	96,8%	3,2%
SDQ - Difficoltà nella relazione coi pari (PEER)	93,5%	6,5%
SDQ - Comportamenti prosociali (PROS)	87,5%	12,5%
SDQ - Problemi comportamentali (COND)	90,9%	9,1%
SDQ - Iperattività-difficoltà a mantenere la concentrazione (HYPER)	83,9%	16,1%

*Tabella 1: percentuali degli individui nelle fasce normativa e clinica a seconda delle varie sottoscale dell'SDQ.*

Come si può osservare nella *Tabella 1*, complessivamente gli individui si distribuiscono in buona percentuale nella fascia normale. Nel punteggio totale dell'SDQ, che indaga le difficoltà comportamentali nei bambini, si evince che l'86,2% ha riportato un punteggio normale e il 13,8% ha riportato una risposta in fascia clinica. Anche nelle sottoscale dell'SDQ si osserva che principalmente i bambini e ragazzi con PKU rientrano nella fascia normale, in accordo con quanto riscontrato nel punteggio totale delle difficoltà (TDS).

### 3.2 Cut-off del PHQ-9 delle madri

Il PHQ-9 determina la presenza e l'intensità di sintomi depressivi, individuando tre categorie di esito: depressione assente, depressione sottosoglia, depressione maggiore lieve. Nella *Tabella 2* vengono riportati i dati ottenuti.

	Depressione assente	Depressione sottosoglia	Depressione maggiore lieve
--	---------------------	-------------------------	----------------------------

<b>PHQ-9</b>	65,4%	23,1%	11,5%
--------------	-------	-------	-------

*Tabella 2: percentuali delle madri nelle tre fasce di depressione in base agli esiti del PHQ-9.*

La *Tabella 2* illustra la suddivisione delle madri nelle tre categorie: la maggioranza (65,4%) ha riportato un livello normale di depressione, inserendosi perciò nella categoria di depressione assente; il 23,1% delle madri rientra nella fascia della depressione sottosoglia; infine, l'11,5% si inserisce nella fascia della depressione maggiore lieve.

### 3.3 Differenze tra gruppi

Considerata la ridotta numerosità del campione, è stato utilizzato il test di Kruskal-Wallis per campioni indipendenti, ossia un test non parametrico che, perciò, non richiede la normalità dei dati ed è più forte statisticamente. La *Tabella 3* riporta i risultati dei questionari svolti sia dai pazienti pediatrici con PKU che dalle loro madri e cataloga i risultati in base alla gravità della malattia, riportando la significatività statistica e i confronti a coppie.

	<b>PKU classica</b> Rango medio	<b>PKU BH4</b> responsiva Rango medio	<b>Iperfenilalaninemia</b> (HPA) Rango medio	<b>Significatività</b> <b>statistica</b>	<b>Confronti a</b> <b>coppie</b>
<b>Bambini e adolescenti con PKU</b>					
<b>IUS totale</b>	17,50	18,06	12,94	.458	
<b>IUS - Ansia</b> <b>prospettica</b>	15,91	18,94	17,38	.759	
<b>IUS - Ansia</b> <b>inibitoria</b>	20,25	18,13	10,22	<b>.041</b>	Classica > HPA
<b>SDQ - Total</b> <b>Difficulties Score</b> <b>(TDS)</b>	15,80	14,00	11,83	.596	
<b>SDQ - Sintomi</b> <b>emotivi (EMO)</b>	18,81	16,56	11,81	.216	
<b>SDQ - Difficoltà</b> <b>nella relazione</b> <b>coi pari (PEER)</b>	17,09	17,44	14,00	.704	
<b>SDQ -</b> <b>Comportamenti</b> <b>prosociali</b> <b>(PROS)</b>	19,21	15,00	14,31	.381	

<b>SDQ - Problemi comportamentali (COND)</b>	20,03	14,31	13,25	.162	
<b>SDQ - Iperattività–difficoltà a mantenere la concentrazione (HYPER)</b>	16,56	15,79	12,79	.629	
<b>Madri</b>					
<b>PHQ-9</b>	11,95	15,29	14,06	.641	

*Tabella 3: differenze tra le forme di PKU, con relativi ranghi medi, significatività statistica e confronti a coppie.*

La Tabella 3 mette in luce le differenze tra le tre forme di malattia e ne riporta i dati ottenuti. Per quanto riguarda il questionario IUS che indaga l'intolleranza all'incertezza, il punteggio totale mostra che la differenza individuata tra tre tipologie di malattia non è significativa ( $p = .458$ ). Andando ad esplorare le due sottoscale, si osserva che quella che misura l'ansia prospettica non riporta una differenza tra le diverse forme di PKU ( $p = .759$ ); mentre per la sottoscala che valuta l'ansia inibitoria è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra le varie tipologie di PKU ( $p = .041$ ), in particolare i confronti post hoc hanno dimostrato una differenza significativa tra la PKU classica (con livelli maggiori) e l'iperfenilalaninemia.

Considerando l'SDQ, invece, si osserva che il punteggio totale delle difficoltà (TDS), dato dalla somma dei punteggi delle quattro sottoscale che indagano gli aspetti di debolezza del funzionamento psicologico del bambino, non riporta differenze tra le tre forme di malattia ( $p = .596$ ). Nella sottoscala "Sintomi emotivi" (EMO) non si evidenziano sostanziali differenze ( $p = .216$ ) e lo stesso avviene anche in quella "Difficoltà nella relazione coi pari" (PEER) ( $p = .704$ ). Analizzando anche le rimanenti tre sottoscale "Comportamenti prosociali" (PROS) ( $p = .381$ ), "Problemi comportamentali" (COND) ( $p = .162$ ) e "Iperattività–difficoltà a mantenere la concentrazione" (HYPER) ( $p = .629$ ) non compaiono differenze significative tra le tre tipologie di malattia.

Il PHQ-9 compilato dalle madri dei bambini con PKU non evidenzia differenze rilevanti nella presenza di sintomi depressivi in base alla forma di disturbo del figlio ( $p = .641$ ).



### 3.4 Correlazioni

È stato calcolato il coefficiente di correlazione Rho di Spearman, sempre con l'utilizzo di un test non parametrico per via della ridotta numerosità del campione, al fine di individuare possibili associazioni tra la gravità della malattia (forma di malattia) e alcuni degli item presenti nella Survey ad hoc (*vedi Tabella 4*) e nei questionari SDQ e IUS (*vedi Tabella 5*) sottoposti ai pazienti.

		Correlazioni										
		PKU- QoL 1	PKU -QoL 2	PKU -QoL 3	PKU -QoL 4	PKU -QoL 5	PKU -QoL 6	PKU -QoL 7	PKU -QoL 8	PKU -QoL 9	PKU -QoL 10	PKU -QoL 11
Forma di malattia	Rho di Spear man	.313	.253	.588	.366	.439	.317	.569	.205	.458	.346	.486
	p	.072	.149	.000	.033	.009	.067	.000	.244	.006	.045	.004

Tabella 4: correlazioni tra alcuni item della Survey ad hoc e la forma di malattia

		Correlazioni								
		SDQ - EMO	SDQ - COND	SDQ - HYPER	SDQ - PEER	SDQ - PROS	SDQ - TDS	IUS - Ansia prospetti ca	IUS - Ansia inibito ria	IUS - totale
Forma di malattia	Rho di Spearman	.301	.330	.163	.108	.239	.193	.094	.415	.168
	p	.094	.061	.389	.556	.180	.326	.604	.016	.359

Tabella 5: correlazioni tra i questionari SDQ e IUS e la forma di malattia

Nella Tabella 4, si può osservare che esiste una significatività statistica nelle correlazioni tra la forma di malattia e alcuni item individuati dalla Survey ad hoc. In particolare, esistono correlazioni positive tra la forma di malattia e l'item PKU-QoL “Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile prendere gli integratori tante volte al giorno.” ( $p \leq .001$ ); allo stesso modo ciò avviene anche con l'item PKU-QoL “Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile mangiare/bere solo quello che mi era permesso.” ( $p = .033$ ). L'item PKU-QoL “Negli ultimi 7 giorni, mi sono sentito/sentita diverso/diversa perché non ho potuto mangiare quello che potevano mangiare gli altri.” correla positivamente con la gravità del disturbo ( $p = .009$ ); mentre, la correlazione positiva con l'item PKU-QoL “Negli ultimi 7 giorni, è stato difficile vedere gli altri che mangiavano cose che io non potevo mangiare.” ( $p \leq .001$ ). Altre correlazioni positive con la forma della malattia avvengono anche con l'item PKU-QoL “Avere la

fenilchetonuria mi fa arrabbiare.” ( $p = .006$ ); con l’item PKU-QoL “È difficile spiegare sempre la fenilchetonuria agli altri.” ( $p = .045$ ) e infine anche con l’item PKU-QoL “Mi vergogno dopo aver mangiato qualcosa che non posso mangiare.” ( $p = .004$ ).

Nella *Tabella 5*, invece, vengono indicate le correlazioni tra la forma di malattia e le sottoscale dei questionari SDQ e IUS sottoposti ai bambini con PKU. Qui l’unica correlazione statisticamente significativa è quella tra la gravità del disturbo e la scala che rileva l’ansia inibitoria nello IUS ( $p = .016$ ).

## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Questo studio si pone come obiettivo l'indagine del funzionamento psicologico di 36 bambini e adolescenti tra gli 8 e i 18 anni d'età con diagnosi di PKU e delle loro madri. Nello specifico, i costrutti studiati sono intolleranza all'incertezza e sintomi internalizzanti ed esternalizzanti nei pazienti pediatrici, mentre nelle madri è stata esplorata la presenza di sintomi depressivi.

Per quanto riguarda la prima ipotesi, è emerso che la maggior parte di bambini e adolescenti (86,2%) rientra nella fascia di punteggio non clinico. Questo risultato è in accordo con altri studi, dove viene riscontrato che ragazzi (7-11 anni) con PKU, che hanno compilato la versione self-report dell'SDQ, rientrano principalmente nella fascia con punteggio non clinico (Thiele et al., 2021). Anche i risultati ottenuti nelle sottoscale del questionario riportano, in accordo con il punteggio totale delle difficoltà, che i bambini con PKU rientrano in maggioranza nella fascia non clinica di punteggio. Perciò, diversamente da quanto previsto e da alcuni studi presenti in letteratura (Walder et al., 2010; Thimm et al., 2013), non sono stati riscontrati alti livelli di sintomi internalizzanti ed esternalizzanti nei pazienti pediatrici con PKU.

I risultati ottenuti dalla presente ricerca, probabilmente, sono spiegabili grazie ai trattamenti terapeutici seguiti che, mantenendo entro i livelli consentiti le concentrazioni di fenilalanina nel sangue, permettono di attenuare e prevenire le conseguenze dannose della PKU nei soggetti che ne soffrono ed evitare, così, l'alterazione di alcuni aspetti del loro funzionamento psicologico. Inoltre, l'équipe che ha in cura questi pazienti e le loro famiglie offre loro un adeguato supporto e sostegno durante le diverse fasi che la malattia del figlio li porta a dover affrontare. Il lavoro continuo con il servizio fornisce a queste famiglie l'aiuto per prevenire difficoltà psicologiche o, in caso, garantire un intervento precoce su di esse.

Dall'analisi dei dati che le madri hanno inserito nella compilazione del questionario PHQ-9, è risultato che più della metà di loro (65,4%) non presentava sintomi depressivi; invece, il 34,6% riconosce aspetti sintomatici relativi a stati depressivi. L'esito ottenuto non attende le aspettative previste: a differenza di alcuni studi in letteratura (Mahmoudi-Gharaei et al., 2011; Gunduz et al., 2015), la maggior parte delle madri di bambini e adolescenti con PKU non riportano alti livelli di sintomi depressivi; questo può suggerire che riescano a far fronte adeguatamente al disturbo del figlio e a ciò che ne consegue, riuscendo a mantenere un buon funzionamento psicologico.

In relazione alla seconda ipotesi, che riguardava possibili differenze esistenti tra le tre tipologie di malattia, emerge una differenza significativa nella sottoscala dell'ansia inibitoria dell'intolleranza all'incertezza; in particolare sono emersi maggiori livelli in bambini e adolescenti con PKU classica

rispetto a quelli con iperfenilalaninemia. Questo dato, coerente con ciò che era stato ipotizzato, sembra indicare che i bambini con una forma più grave di malattia tendano ad essere maggiormente intolleranti all'incertezza, in particolar modo nella sottoscala inibitoria, che rileva la misura in cui i comportamenti e gli eventi vengono inibiti dall'incertezza. L'IU inibitoria determina la paralisi e l'incapacità di reazione generate dall'incertezza. I soggetti che hanno alti livelli in questa sottoscala utilizzano strategie basate sull'evitamento comportamentale e cognitivo, ad esempio focalizzandosi sulle minacce possibili o procrastinando la presa di decisioni, perché non riescono a far fronte all'incertezza; così facendo sperimentano molte emozioni negative, quali paura e tristezza (Hong et al., 2015; Stevens et al., 2017). Con il trascorrere del tempo, queste strategie maladattive possono rendere difficoltoso il controllo degli eventi negativi che si presentano nel corso della vita (Hong et al., 2015). Alcune ricerche riportano che l'IU inibitoria è correlata alla paura di ottenere valutazioni e giudizi negativi e alla sensibilità all'ansia (Fetzner et al., 2013; Whiting et al., 2014).

Una possibile spiegazione della differenza riscontrata nel presente studio è che i pazienti con PKU classica sono obbligati ad avere un maggiore controllo sul loro trattamento, che generalmente è più richiestivo, e sui loro livelli di Phe. Nonostante queste precauzioni, sono, in ogni caso, maggiormente a rischio di un accumulo di Phe rispetto a pazienti con forme meno gravi della malattia, che può comportare anche importanti conseguenze negative per il loro sviluppo; ciò può, quindi, rendere precario e incerto il decorso del disturbo. Essendo esposti a questo tipo di trattamenti, la cui scarsa aderenza può portare ad esiti negativi e comporta, quindi, un maggiore carico nella gestione della malattia stessa, i pazienti con la forma più grave di malattia possono essere più sensibili a giudizi e valutazioni esterne, portando ad una minore capacità di tollerare le situazioni incerte e adottando, così, strategie di evitamento, come la procrastinazione, per gestire i propri livelli d'ansia.

Dalle altre aree indagate con il questionario IUS (sottoscala dell'ansia prospettica e punteggio totale delle due sottoscale) non emergono rilevanti differenze tra le tre forme di malattia. Esaminando anche i risultati ottenuti dall'SDQ, non si riscontrano differenze significative tra le diverse forme di PKU; indicando, perciò, che per quanto concerne le debolezze e le forze del funzionamento psicologico, non emergono diversità rilevanti, in accordo con altri studi in letteratura dove non erano state individuate differenze nella presenza di sintomi internalizzanti in ragazzi con PKU classica e iperfenilalaninemia (Cappelletti et al., 2013). Nemmeno nei sintomi depressivi delle madri emergono differenze tra le forme del disturbo.

Sembra, dunque, che la difficoltà di essere portatori, e quindi dover gestire, una forma più gravosa della malattia influisca particolarmente sulla capacità di tollerare situazioni incerte, in particolare

nella sua componente di inibizione, piuttosto che su altri aspetti del funzionamento di bambini con diagnosi di PKU (sintomi internalizzanti ed esternalizzanti) e dei loro genitori (sintomi depressivi).

Infine, per quanto riguarda la terza ipotesi, sono emerse alcune correlazioni tra la forma di malattia e la qualità di vita dei pazienti con PKU. In modo particolare, gli item del PKU-QoL che indagano aspetti riguardanti l'assunzione degli integratori, la compliance alle restrizioni dietetiche, la percezione di diversità dai pari per via del regime alimentare, il provare rabbia a causa della malattia e vergogna per la mancanza di aderenza al trattamento dietetico, riportano dati che indicano che la qualità di vita diminuisce all'aumentare della gravità della PKU; come atteso dalle previsioni effettuate in merito e confermato da alcuni studi in letteratura (Cazzorla et al., 2014). Nelle correlazioni tra la forma di malattia e i questionari SDQ e IUS dei bambini e ragazzi con PKU, viene delineata la presenza di una sola correlazione con la sottoscala dell'ansia inibitoria presente nel questionario IUS, concordando con il risultato precedentemente indicato che definisce la crescita dei livelli di ansia inibitoria in accordo all'aumento della gravità del disturbo.

Queste correlazioni sembrano, dunque, far emergere che una forma più grave di malattia sia collegata a maggiori difficoltà nella gestione del trattamento della PKU e nel suo risvolto pratico sulla vita di tutti i giorni; inoltre, è emersa, coerentemente con il risultato riscontrato prima, una relazione tra la forma della malattia e la componente inibitoria dell'intolleranza all'incertezza.

#### **4.1 Limiti**

Il limite principale di questa ricerca risiede nella ridotta numerosità del campione preso in esame, impedendo, così, che i risultati ottenuti possano essere generalizzati al resto della popolazione indagata. Ciò è, però, imputabile all'epidemiologia del disturbo che, colpendo una bassa percentuale di individui, rende difficile reperire soggetti da reclutare per la formazione del campione.

Un secondo limite del presente studio riguarda la mancanza di un campione di controllo sano che permetta di avere con parametro di confronto rispetto al campione clinico indagato. Infine, un ultimo punto limite concerne la focalizzazione dell'indagine solo sulle madri di bambini e adolescenti con PKU, che non esplora il funzionamento psicologico dei padri in relazione alla malattia del figlio.

#### **4.2 Sviluppi futuri e importanza clinica dello studio**

Questo studio ha indagato il funzionamento psicologico in un campione di bambini e adolescenti affetti da PKU e nelle loro madri, andando, in particolare, ad analizzare la presenza di alcuni costrutti quali intolleranza all'incertezza, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti nei pazienti e sintomi depressivi nelle madri. In letteratura esistono alcuni studi che indagano costrutti simili (ad esempio,

qualità di vita, sintomi internalizzanti ed esternalizzanti), mentre è presente solo un numero esiguo o addirittura non sono presenti affatto ricerche che ne indagano altri in relazione alla PKU (ad esempio, intolleranza all'incertezza). Perciò, sarebbe auspicabile che in futuro possano venire esplorati con un maggior numero di studi questi aspetti del funzionamento psicologico in pazienti che soffrono di questo disturbo, in quanto i risultati della presente ricerca sembrano suggerire una relazione tra la PKU e il costrutto dell'intolleranza all'incertezza.

## BIBLIOGRAFIA:

- Arnold, G. L., Kramer, B. M., Kirby, R. S., Plumeau, P. B., Blakely, E. M., Cregan, L. S. S., & Davidson, P. W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, *87*(5), 565–570. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1998.tb01505.x>
- Asmundson, G. J., Abramowitz, J. S., Richter, A. A., & Whedon, M. (2010). Health anxiety: Current perspectives and future directions. *Current Psychiatry Reports*, *12*(4), 306–312. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0123-9>
- Bottesi, G., Iannattone, S., Carraro, E., & Lauriola, M. (2022). The assessment of intolerance of uncertainty in youth: An examination of the intolerance of uncertainty scale-revised in Italian nonclinical boys and girls. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, *51*(2), 209–222. <https://doi.org/10.1007/s10802-022-00944-y>
- Bottesi, G., Noventa, S., Freeston, M. H., & Ghisi, M. (2019). Seeking certainty about intolerance of uncertainty: Addressing old and new issues through the intolerance of uncertainty scale-revised. *PLOS ONE*, *14*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211929>
- Brumm, V. L., Bilder, D., & Waisbren, S. E. (2010). Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria ☆. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.182>
- Cappelletti, S., Cotugno, G., Goffredo, B. M., Nicolò, R., Bernabei, S. M., Caviglia, S., & Di Ciommo, V. (2013). Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *34*(6), 392–398. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31829a79ef>
- Carleton, R. N. (2016). Into the unknown: A review and synthesis of contemporary models involving uncertainty. *Journal of Anxiety Disorders*, *39*, 30–43. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.02.007>
- 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). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1243>

- Christ, S. E., Huijbregts, S. C. J., de Sonnevile, L. M. J., & White, D. A. (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying Mechanisms☆☆☆. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.007>
- Di Riso, D., Salcuni, S., Chessa, D., Raudino, A., Lis, A., & Altoè, G. (2010). The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). early evidence of its reliability and validity in a community sample of Italian children. *Personality and Individual Differences*, 49(6), 570–575. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.05.005>
- Dugas, M. J., Laugesen, N., & Bukowski, W. M. (2012). Intolerance of uncertainty, fear of anxiety, and adolescent worry. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(6), 863–870. <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9611-1>
- Fetzner, M. G., Horswill, S. C., Boelen, P. A., & Carleton, R. N. (2013). Intolerance of uncertainty and PTSD symptoms: Exploring the construct relationship in a community sample with a heterogeneous trauma history. *Cognitive Therapy and Research*, 37, 725-734. <http://dx.doi.org/10.1007/s10608-013-9531-6>
- Fidika, A., Salewski, C., & Goldbeck, L. (2013). Quality of life among parents of children with phenylketonuria (PKU). *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-54>
- Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenyl-alaninaemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(7), 443–448. <https://doi.org/10.1017/s0012162205000861>
- Goodman, Robert. (2001). Psychometric Properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(11), 1337–1345. <https://doi.org/10.1097/00004583-200111000-00015>
- Guldberg, P., Rey, F., Zschocke, J., Romano, V., François, B., Michiels, L., Ullrich, K., Hoffmann, G. F., Burgard, P., Schmidt, H., Meli, C., Riva, E., Dianzani, I., Ponzzone, A., Rey, J., & 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. <https://doi.org/10.1086/301920>



- Gunduz, M., Arslan, N., Unal, O., Cakar, S., Kuyum, P., & Bulbul, S. F. (2015). Depression and anxiety among parents of phenylketonuria children. *Neurosciences*, *20*(4), 350–356. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.4.20150319>
- Hong, R. Y., & Lee, S. S. (2015). Further clarifying prospective and inhibitory intolerance of uncertainty: Factorial and construct validity of test scores from the intolerance of uncertainty scale. *Psychological Assessment*, *27*(2), 605–620. <https://doi.org/10.1037/pas0000074>
- Jurecki, E., Cunningham, A., Birardi, V., Gagol, G., & Acquadro, C. (2017). Development of the US English version of the phenylketonuria – quality of life (PKU-QoL) questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0620-1>
- Kayaalp, E., Treacy, E., Waters, P. J., Byck, S., Nowacki, P., & Scriver, C. R. (1997). Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: A metaanalysis of genotype-phenotype correlations. *The American Journal of Human Genetics*, *61*(6), 1309–1317. <https://doi.org/10.1086/301638>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9. *Journal of General Internal Medicine*, *16*(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Landolt, M. A., Nuoffer, J.-M., Steinmann, B., & Superti-Furga, A. (2002). Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *The Journal of Pediatrics*, *140*(5), 516–521. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123663>
- Lavigne, J. V., & Faier-Routman, J. (1992). Psychological adjustment to pediatric physical disorders: A Meta-Analytic Review. *Journal of Pediatric Psychology*, *17*(2), 133–157. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/17.2.133>
- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs*, *79*(5), 495–500. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>
- MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé (English Ed.)*, *68*(2), 58–69. <https://doi.org/10.1159/000312813>
- Mahmoudi-Gharaei J., Mostafavi S., & Alirezaei N. (2011). Quality of Life and the Associated Psychological Factors in Caregivers of Children with PKU. *Iranian Journal of Psychiatry*, *6*(2), 66–69.

- Medford, E., Hare, D. J., Carpenter, K., Rust, S., Jones, S., & Wittkowski, A. (2017). Treatment adherence and psychological wellbeing in maternal carers of children with phenylketonuria (PKU). *JIMD Reports*, 107–114. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2017\\_23](https://doi.org/10.1007/8904_2017_23)
- Menchetti, M., Sighinolfi, C., Di Michele, V., Peloso, P., Nespeca, C., Bandieri, P. V., Bologna, M., Fioritti, A., Fravega, R., Ghio, L., Gotelli, S., Levantesi, P., Ortega, M. A., Savorani, M., Simoni, L., Tarricone, I., Morini, M., Gask, L., & Berardi, D. (2013). Effectiveness of collaborative care for depression in Italy. A randomized controlled trial. *General Hospital Psychiatry*, 35(6), 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.07.009>
- Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., & Scriver, C. R. (2011). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 13(8), 607–617. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3182141b48>
- Morawska, A., Mitchell, A. E., Etel, E., Kirby, G., McGill, J., Coman, D., & Inwood, A. (2019). Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child: Care, Health and Development*, 46(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/cch.12727>
- Regnault, A., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Benmedjahed, K., & Bosch, A. M. (2015). Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: The phenylketonuria – quality of life (PKU-QoL) questionnaires. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0261-6>
- Rizzo, R., Piccinelli, M., Mazzi, M. A., Bellantuono, C., & Tansella, M. (2000). The Personal Health Questionnaire: A new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care. *Psychological Medicine*, 30(4), 831–840. <https://doi.org/10.1017/s0033291799002512>
- Stevens, K., Rogers, T., Campbell, M., Björgvinsson, T., & Kertz, S. (2017). A transdiagnostic examination of decreased intolerance of uncertainty and treatment outcome. *Cognitive Behaviour Therapy*, 47(1), 19–33. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1338311>
- Streisand, R. (2001). Childhood illness-related parenting stress: The Pediatric Inventory for Parents. *Journal of Pediatric Psychology*, 26(3), 155–162. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/26.3.155>

- Thiele, A. G., Spieß, N., Ascherl, R., Arelin, M., Rohde, C., Kiess, W., & Beblo, S. (2021). Psychological well-being of early and continuously treated phenylketonuria patients. *JIMD Reports*, *59*(1), 69–80. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12202>
- Thimm, E., Schmidt, L. E., Heldt, K., & Spiekerkoetter, U. (2013). Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: Unimpaired hrqol in patients but feared school failure in parents. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *36*(5), 767–772. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9566-y>
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
- van Wegberg, A. M., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Walder, M., Siviero, M. F., Medri, S., Riva, E., Lenti, C., & Albizzati, A. (2010). Fenilchetonuria e sviluppo emozionale in soggetti dai 1,5 ai 18 anni in trattamento dietetico [Phenylketonuria and emotional development in 1,5-18 year-old subjects in dietary treatment]. *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva*, *30*(1), 9–16.
- Weglage, J., Fünders, B., Wilken, B., Schubert, D., Schmidt, E., Burgard, P., & Ullrich, K. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *151*(7), 522–525. <https://doi.org/10.1007/bf01957759>
- Whiting, S. E., Jenkins, W. S., May, A. C., Rudy, B. M., Davis, T. E., Ill, & Reuther, E. T. (2014). The role of intolerance of uncertainty in social anxiety subtypes. *Journal of Clinical Psychology*, *70*, 260-272. <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.22024>
- Woolf, L. I., & Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International Journal of Neonatal Screening*, *6*(3), 59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>
- Wright, K. D., Lebell, M. A. N., & Carleton, R. N. (2016). Intolerance of uncertainty, anxiety sensitivity, health anxiety, and anxiety disorder symptoms in youth. *Journal of Anxiety Disorders*, *41*, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.04.011>