

## Il deficit di fenilalanina idrossilasi: una linea guida per la diagnosi e la gestione

Jerry Vockley, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Hans C. Andersson, MD<sup>3</sup>, Kevin M. Antshel, PhD<sup>4</sup>, Nancy E. Braverman, MD<sup>5</sup>, Barbara K. Burton, MD<sup>6</sup>, Dianne M. Frazier, PhD, MPH<sup>7</sup>, John Mitchell, MD<sup>5</sup>, Wendy E. Smith, MD<sup>8</sup>, Barry H. Thompson, MD<sup>9</sup> e Susan A. Berry, MD<sup>10</sup>; per il Comitato terapeutico dell'American College of Medical Genetics and Genomics

**Declinazione di responsabilità:** questa linea guida è concepita prevalentemente come risorsa didattica rivolta ai medici per aiutarli a fornire servizi medici di qualità. Il rispetto di questa linea guida è completamente volontario e non assicura necessariamente un esito medico positivo. Non si deve ritenere che questa linea guida includa tutti gli esami e le procedure appropriati o escluda altri esami e procedure ragionevolmente mirati a ottenere gli stessi risultati. Nel determinare la proprietà di qualsiasi procedura o esame specifico, il medico deve applicare il proprio giudizio professionale alle circostanze cliniche particolari presentate dal singolo paziente o campione. I medici sono invitati a documentare i motivi dell'uso di una procedura o esame specifico, che sia o meno conforme a questa linea guida. Si suggerisce, inoltre, ai medici di tenere conto della data di adozione di questa linea guida e di prendere in considerazione altre informazioni mediche e scientifiche che siano emerse dopo tale data. È, inoltre, prudente tenere conto di eventuali interessi di proprietà intellettuale che potrebbero limitare l'esecuzione di determinati esami e di altre procedure.

Il deficit di fenilalanina idrossilasi, noto tradizionalmente come fenilchetonuria, determina l'accumulo di fenilalanina nel sangue degli individui che ne sono affetti ed è stato il primo errore congenito del metabolismo a essere identificato con lo screening della popolazione. Una diagnosi e un trattamento precoci prevengono le conseguenze cliniche più gravi del disturbo, tuttavia in individui trattati dalla nascita sono emersi nuovi problemi psicologici e relativi al neurosviluppo. Inoltre, l'identificazione inattesa di un effetto tossico del livello elevato di fenilalanina materna sullo sviluppo fetale è andata ad aggiungersi a un dubbio generale sul trattamento a vita. Durante i due convegni principali sponsorizzati dal National Institutes of Health e tenutisi a più di 10 anni di distanza l'uno dall'altro, è stato esaminato lo stato delle conoscenze nell'area del deficit di fenilalanina idrossilasi, ma non esistono raccomandazioni terapeutiche generalmente accettate. Questa linea guida ha lo scopo di esaminare la pertinenza della letteratura medica relativa al trattamento del deficit di fenilalanina idrossilasi e di sviluppare delle raccomandazioni per la diagnosi e la terapia di questo disturbo. Un gruppo di lavoro creato dall'American College of Medical Genetics and Genomics ha utilizzato l'esame delle evidenze della conferenza di consenso originaria del National Institutes of Health e un aggiornamento recente dell'Agency for Healthcare Research and Quality per valutare le domande principali relative alla diagnosi e al trattamento del deficit di fenilalanina idrossilasi. Il gruppo si è riunito telefonicamente e di persona nel corso di un anno per valutare i rapporti, sviluppare le raccomandazioni e identificare le principali lacune nella conoscenza di questo disturbo. Soprattutto, il trattamento del deficit di fenilalanina idrossilasi deve essere

cronico, con l'obiettivo di mantenere il livello ematico di fenilalanina nell'intervallo 120-360  $\mu\text{mol/l}$ . Il trattamento è stato prevalentemente costituito dalla modificazione del regime alimentare ed è probabile che, nell'immediato futuro, l'uso di alimenti medici a basso contenuto proteico e di fenilalanina rimanga una componente principale della terapia. La terapia farmacologica per il deficit di fenilalanina idrossilasi è ancora alle prime fasi, con un solo farmaco approvato (sapropterina, un derivato del co-fattore naturale di fenilalanina idrossilasi) e altri in corso di sviluppo. In futuro, il trattamento del deficit di fenilalanina idrossilasi sarà individualizzato grazie alla disponibilità di più farmaci e di alimenti medici alternativi per personalizzare la terapia. L'obiettivo primario della terapia deve essere la riduzione del livello ematico di fenilalanina e qualsiasi intervento, anche farmacologico, o associazione di terapie che contribuisca a conseguire tale obiettivo in un individuo, senza altre conseguenze negative, deve essere considerato una terapia appropriata. Esistono ancora lacune significative di evidenze per quanto riguarda la conoscenza delle terapie ottimali per il deficit di fenilalanina idrossilasi, degli effetti non relativi alla fenilalanina di queste terapie e delle conseguenze a lungo termine della malattia, anche ben trattata, in bambini e adulti.

Publicazione on-line in anteprima su *Genet Med* il 2 gennaio 2014

**Parole chiave:** PKU materna; deficit di fenilalanina idrossilasi; fenilchetonuria; sapropterina; terapia

Il deficit di fenilalanina idrossilasi (PAH), noto tradizionalmente come fenilchetonuria (PKU) a causa del caratteristico accumulo di fenilchetoni nelle urine degli individui affetti dal disturbo, occupa un posto importante nella storia essendo il primo errore congenito del metabolismo a essere stato identificato con uno screening

basato sulla popolazione e aver, quindi, rappresentato l'inizio di una nuova era nella diagnosi e nel trattamento dei disturbi genetici. La PKU fu descritta per la prima volta nel 1934 dal medico norvegese Asbjörn Fölling, ma fu solo a metà degli anni '50 che un paziente con deficit di PAH fu trattato con un regime alimentare a basso tenore di

J.V. e S.A.B. hanno contribuito in ugual misura a questo articolo.

<sup>1</sup>Dipartimento di pediatria, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, Stati Uniti; <sup>2</sup>Dipartimento di genetica umana, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pennsylvania, Stati Uniti; <sup>3</sup>Hayward Genetics Center, Tulane University Medical School, New Orleans, Louisiana, Stati Uniti; <sup>4</sup>Dipartimento di psicologia, Syracuse University, Syracuse, New York, Stati Uniti; <sup>5</sup>Dipartimento di genetica umana e pediatria, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; <sup>6</sup>Dipartimento di pediatria, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, USA; <sup>7</sup>Dipartimento di pediatria, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, Stati Uniti; <sup>8</sup>Dipartimento di pediatria, Maine Medical Center, Portland, Maine, Stati Uniti; <sup>9</sup>The American College of Medical Genetics and Genomics, Bethesda, Maryland, Stati Uniti; <sup>10</sup>Dipartimento di pediatria, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, Stati Uniti. Corrispondenza: Jerry Vockley ([gerard.vockley@chp.edu](mailto:gerard.vockley@chp.edu))

Presentato il 29 agosto 2013; accettato il 29 agosto 2013; pubblicazione on-line in anteprima il 2 gennaio 2014. doi:10.1038/gim.2013.157

fenilalanina (PHE). Sebbene questo primo paziente presentasse già disabilità irreversibili dello sviluppo, si osservò un miglioramento clinico e i livelli ematici di PHE diminuirono. Approssimativamente in questo periodo fu identificato il difetto biochimico sottostante, ovvero la ridotta attività della PAH epatica. Il deficit di PAH descrive molto accuratamente lo spettro di fenotipi clinici che variano dalla PKU all'iperfenilalaninemia e verrà, quindi, usato in questa intera linea guida. La tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) è un co-fattore necessario per l'attività della PAH e difetti genetici rari nella via metabolica della sintesi o della rigenerazione della BH<sub>4</sub> possono causare deficit secondario di PAH e livelli ematici elevati di PHE. Il trattamento di questi difetti, la cui presentazione differisce da quella del deficit di PAH e la cui terapia è molto diversa, non sono presi ulteriormente in considerazione in questa linea guida.

Il deficit di PAH si manifesta con diversi gradi di gravità e sono stati proposti numerosi schemi di classificazione differenti di ausilio alla gestione clinica. I casi più gravi sono gli individui con un deficit completo dell'enzima, i cui livelli ematici di PHE senza trattamento sono in genere >1.200 μmol/l (livello normale medio: 60 μmol/l); questo fenotipo è generalmente definito con l'espressione "PKU classica". Va notato che i bambini diagnosticati e trattati in età più giovane potrebbero presentare un livello di picco di PHE <1.200 μmol/l e manifestare, comunque, un deficit completo di PAH. Nel 2000, le dichiarazioni emerse dalla conferenza per lo sviluppo di consenso del National Institutes of Health (NIH) hanno classificato tutti i pazienti con livelli ematici di PHE senza trattamento maggiori del normale, ma inferiori a 1.200 μmol/l, come affetti da iperfenilalaninemia.<sup>1</sup> Questa linea guida raccomanda una nomenclatura unificata; pertanto fa riferimento allo spettro di deficit di PAH senza basarsi specificamente sul livello ematico di PHE, sebbene gli autori riconoscano che la forma più grave è ancora probabilmente chiamata "PKU classica" in molti contesti.

Lo screening neonatale (NBS) per il deficit di PAH si è diffuso in Nord America e nel Regno Unito verso la metà o la fine degli anni '60 e nel resto dei Paesi sviluppati all'inizio degli anni '70. A partire dall'adozione dell'NBS, quasi tutti i casi di deficit di PAH vengono diagnosticati a seguito di un test positivo di screening neonatale, permettendo risparmi economici significativi per la società oltre a benefici indiscussi per gli individui affetti dal disturbo.<sup>2,3</sup> La terapia basata sul regime alimentare, che comporta una limitazione della PHE nella dieta e l'integrazione con miscele di aminoacidi a ridotto contenuto di PHE o senza PHE (alimenti medici, "formule") è efficace nel prevenire il ritardo mentale grave associato al deficit classico di PAH non trattato. Nel corso del tempo possono manifestarsi lievi problemi intellettivi e neuropsichiatrici anche con il trattamento. Inoltre, i pazienti trattati dalle prime settimane di vita con un buon controllo metabolico iniziale, ma che non presentano tale controllo nelle fasi successive dell'infanzia o nell'età adulta, potrebbero manifestare conseguenze neuropsichiatriche sia reversibili sia irreversibili. Anche gli adulti con gravi disabilità intellettive e il cui deficit di PAH è stato diagnosticato tardivamente mostrano miglioramenti delle difficoltà comportamentali dopo la riduzione dei livelli ematici di PHE.<sup>4</sup> La gravidanza rappresenta un problema particolare nelle donne con deficit di PAH perché livelli elevati di PHE sono tossici per il cervello del feto in via di sviluppo e, oltre ad altri effetti teratogeni, causano una sindrome da PKU materna (MPKU).

Il deficit di PAH è un disturbo autosomico recessivo. Il gene si trova sul cromosoma 12q23.1. Sono state descritte oltre 500

mutazioni diverse nel gene PAH;<sup>5</sup> per la maggior parte si tratta di mutazioni puntiformi, ma sono stati osservati anche delezioni, duplicazioni e inserimenti. La maggior parte delle mutazioni missenso determina ripiegamento anormale della proteina PAH, aumento del turnover proteico e/o riduzione dell'attività. Sebbene le correlazioni genotipo-fenotipo siano imperfette, il genotipo è chiaramente il miglior fattore predittivo clinicamente disponibile per la gravità del deficit di PAH; i fratelli tendono a presentare gradi simili di deficit dell'enzima e di tolleranza alla PHE alimentare. Negli eterozigoti composti, la mutazione meno grave tende a determinare la gravità clinica della malattia.<sup>6</sup> Il deficit di PAH è comune nella popolazione caucasica, in cui l'incidenza globale è di 1 su 10.000 nati vivi;<sup>7</sup> è particolarmente comune in Irlanda e in Turchia dove l'incidenza è rispettivamente di 1 su 4.500 e 1 su 2.600.

## METODI E PROCESSO

L'analisi delle evidenze per questa linea guida ha tenuto conto di due processi di esame indipendenti condotti in passato. Il primo era una conferenza di consenso dell'NIH tenutasi nel 2000.<sup>1</sup> Il secondo esame è stato effettuato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in preparazione a una conferenza più recente dell'NIH (marzo 2012).<sup>8</sup> Per ulteriori informazioni vedere il **Materiale supplementare** on-line. Le domande principali esaminate dall'AHRQ sono in contrasto con quelle dell'esame dell'NIH riportate nella **Tabella supplementare 1** on-line. Per completare la rassegna della letteratura è stata condotta una ricerca di qualsiasi riferimento a PKU o fenilchetonuria negli articoli pubblicati su MEDLINE tra la data dell'esame più recente dell'AHRQ e la data dell'incontro del gruppo di lavoro (settembre 2012). Sono stati reperiti altri 80 riferimenti bibliografici che sono stati esaminati dal gruppo di lavoro nel corso di interazioni di persona. Il gruppo di lavoro si è riunito in teleconferenza (a cadenza settimanale) per preparare la struttura della linea guida, esaminare i livelli di evidenze e formulare le raccomandazioni iniziali. Per redigere la linea guida finale, i membri del gruppo di lavoro si sono riuniti di persona per analizzare i documenti di entrambi gli esami delle evidenze precedenti e la letteratura più recente estratta con l'esame dell'AHRQ. Per formulare le raccomandazioni, ciascuna componente della linea guida è stata discussa singolarmente ed è stata formulata una raccomandazione di consenso per la linea guida quando si è raggiunto l'accordo del 75% dei membri del gruppo di lavoro.

I livelli delle evidenze e delle raccomandazioni sono stati assegnati secondo la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>), un protocollo basato sulle evidenze per la valutazione della letteratura medica relativa alle terapie e agli studi clinici e per la classificazione delle raccomandazioni di trattamento in base a tale letteratura. Fatta eccezione per l'uso della sapropterina (per la quale il livello di evidenza è 1 ed è stato possibile assegnare un grado A di raccomandazione SIGN), le evidenze disponibili sono prevalentemente di livello 3 o 4 e tutte le raccomandazioni sono di grado C o D. In considerazione dell'utilità limitata di un sistema di classificazione così sbilanciato per le nostre finalità, nel resto di questo documento non si darà ulteriore importanza a questi gradi.<sup>9</sup>

## NBS E TEST DIAGNOSTICI

### Screening neonatale

Grazie allo sviluppo del test di inibizione batterica per la PHE eseguito su campioni di sangue su filtri di carta per la raccolta

e il trasporto dei campioni, è diventato possibile sviluppare programmi di NBS per il deficit di PAH.<sup>10</sup> Lo screening viene oggi eseguito con la spettrometria di massa tandem (MS/MS).<sup>11</sup> Concentrazioni elevate di PHE nelle macchie di sangue (blood spot) possono essere quantificate già 24 ore dopo la nascita e le concentrazioni di tirosina (TYR) possono essere utilizzate per calcolare il rapporto PHE:TYR. La distinzione tra deficit di PAH e aminoacidemia generalizzata è resa possibile dal rilevamento e dalla quantificazione di altri aminoacidi nel pannello di screening. L'NBS con MS/MS per il deficit di PAH nell'ambito dell'NBS mirato a individuare più errori congeniti del metabolismo ha mostrato di avere un buon rapporto costo-beneficio.<sup>12</sup>

Sebbene l'NBS basato su MS/MS sia molto più accurato nel determinare la concentrazione ematica di PHE rispetto ai metodi di screening meno recenti, l'osservazione di un livello elevato di PHE è aspecifica e non indica in modo definitivo la presenza di deficit di PAH. La maggior parte dei laboratori di NBS determina i propri livelli di cut-off al di sopra dei quali un test è considerato positivo e richiede una ulteriore valutazione. Un database internazionale che raccoglie i contributi di 133 laboratori riferisce come anormali un cut-off medio di PHE di 130  $\mu\text{mol/l}$  (con un intervallo di 65-234  $\mu\text{mol/l}$ ) e un rapporto PHE:TYR  $>3$ .<sup>13</sup> Livelli elevati dovrebbero determinare una ulteriore valutazione che dovrebbe comprendere test per identificare i difetti di sintesi o di rigenerazione della  $\text{BH}_4$ . Ulteriori informazioni sul follow-up di un test di NBS anormale per la PHE sono reperibili nelle schede ACT dell'ACMG per i neonati, insieme agli algoritmi dei test di conferma (www.acmg.net).

### Test diagnostici

L'analisi degli aminoacidi plasmatici rappresenta il metodo standard per confermare i livelli elevati di PHE nei neonati che presentano un risultato positivo dell'NBS. I campioni vengono generalmente prelevati prima dell'inizio della limitazione della PHE alimentare. L'analisi dovrebbe quantificare PHE, rapporto PHE:TYR e profilo completo degli aminoacidi. Poiché potrebbero trascorrere alcuni giorni prima che i risultati dell'NBS siano noti, i neonati con deficit di PAH presentano in genere, nei test di conferma, concentrazioni plasmatiche di PHE superiori al campione originale e maggiori del limite superiore della norma per il plasma neonatale, senza alcuna indicazione di aminoacidemia generalizzata.<sup>14</sup>

### Test del deficit del co-fattore

I disturbi della sintesi e della rigenerazione della  $\text{BH}_4$  devono essere valutati in tutti i neonati che presentino livelli elevati di PHE all'NBS.<sup>15</sup> Si devono misurare le pterine nelle urine o nel sangue.<sup>16</sup> Poiché questi esami non rilevano tutti i disturbi del metabolismo della tetraidropterina, è necessario misurare la diidropteridina riduttasi eritrocitaria in macchie di sangue intero su filtri di carta. Un test quantitativo per la neopterina e la biopterina urinarie può confermare i risultati ottenuti con i campioni su filtri di carta.<sup>15</sup> Sono disponibili i valori di riferimento per varie fasce d'età.<sup>17</sup> Livelli e rapporti anormali di pterina devono essere seguiti da test enzimatici per determinare i possibili deficit di GTP cicloidrolasi, 1,6-piruvolo-tetraidropterina sintetasi, diidropteridina riduttasi o pterina carbinolamina-4 $\alpha$ -deidratasi. Esistono, inoltre, altri difetti nella via metabolica di generazione/rigenerazione delle pterine, che non si manifestano con livelli elevati di PHE e non sono rilevati dall'NBS come viene eseguito attualmente.

### Attività della PAH

L'attività enzimatica della PAH è rilevabile solo nei tessuti epatici e renali e non è un parametro appropriato per lo screening o i test diagnostici.

### Genotipizzazione

Il gene PAH umano si trova sul cromosoma 12q23.1, è di circa 100 kb ed è costituito da 13 esoni. Solo circa il 25% dei genotipi umani di PAH è omoallelico e questo complica le correlazioni genotipo/fenotipo. Sono state descritte oltre 600 mutazioni (vedere <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). Il deficit di PAH è un disturbo multifattoriale che richiede sia l'esposizione alla PHE alimentare sia il deficit genetico di attività di PAH. Gli individui con genotipi di PAH mutanti simili possono presentare fenotipi disparati. Detto questo, il genotipo di PAH specifico di un individuo è ancora il principale fattore determinante del fenotipo metabolico.<sup>18,19</sup> L'analisi delle mutazioni va eseguita per tutti i neonati con livelli elevati di PHE per ottenere informazioni che potrebbero influire sulla misura della limitazione della PHE alimentare e sulla probabilità di risposta all'integrazione del co-fattore ( $\text{BH}_4$ ; sapropterina); i risultati devono essere registrati nei database relativi alla PAH.<sup>20-23</sup>

#### PUNTI CHIAVE

- L'NBS per il deficit di PAH negli Stati Uniti è oggi prevalentemente eseguito mediante spettrometria di massa tandem.

#### RACCOMANDAZIONI

- La determinazione quantitativa degli aminoacidi nel sangue deve essere eseguita nell'ambito dei test diagnostici per il follow-up di un NBS positivo.
- Sono necessari altri test per definire la causa dei livelli ematici elevati di PHE, che devono comprendere l'analisi del metabolismo delle pterine.
- Per una migliore pianificazione della terapia è indicata la genotipizzazione della PAH.

#### INIZIO DELLA TERAPIA

Il trattamento della PKU deve essere iniziato il prima possibile, preferibilmente entro la prima settimana di vita, con l'obiettivo di portare il livello ematico di PHE nell'intervallo di trattamento entro le prime 2 settimane di vita. Alla diagnosi, il livello ematico di PHE deve essere ridotto all'intervallo di trattamento desiderato il più rapidamente possibile. A seconda dei livelli ematici iniziali di PHE, la PHE può essere esclusa dall'alimentazione fino a quando le concentrazioni si avvicinano all'intervallo di trattamento per poi iniziare e titolare un regime alimentare a basso contenuto di PHE.<sup>1</sup> Spesso l'allattamento al seno è possibile in associazione con l'uso di una formula per lattanti medica. L'inizio precoce del trattamento richiede l'esecuzione tempestiva di NBS, follow-up e test diagnostici, una comunicazione aperta tra la famiglia e il medico di base e l'accesso a cure specialistiche appropriate.

I neonati i cui livelli ematici di PHE superino i 600  $\mu\text{mol/l}$  necessitano di trattamento.<sup>24</sup> Molti centri di trattamento in Nord America iniziano oggi il trattamento a un livello di PHE pari o superiore a 360  $\mu\text{mol/l}$ ; tuttavia, le evidenze relative agli esiti clinici nei pazienti non trattati che presentano livelli ematici di PHE compresi tra 360 e 600  $\mu\text{mol/l}$  sono contraddittorie; alcuni studi dimostrano esiti normali mentre altri mostrano lievi difetti neurocognitivi.<sup>25-28</sup> Sono necessarie ulteriori ricerche per poter prendere decisioni informate sul trattamento dei soggetti i cui livelli di PHE rientrano in questa categoria. Considerando il rischio potenziale di conseguenze neurocognitive, si raccomanda il trattamento dei neonati con livelli

ematici di PHE costantemente >360 µmol/l, dopo aver eseguito un appropriato esame delle evidenze controverse insieme ai genitori. Non è stata ancora comprovata una soglia per gli effetti avversi dei livelli ematici elevati di PHE, tuttavia il trattamento dei neonati con livelli di PHE compresi tra 120 e 360 µmol/l non è raccomandato, sebbene questi soggetti debbano essere seguiti per (almeno) i primi 2 anni di vita per assicurare che tali livelli non aumentino successivamente a un maggiore consumo di proteine. Anche se il trattamento non è necessario prima dei 2 anni di età, il monitoraggio annuo o biennale è adeguato per una successiva valutazione.

## TERAPIA BASATA SUL REGIME ALIMENTARE

### Fabbisogni di nutrienti nel deficit di PAH

La terapia basata sul regime alimentare, con la limitazione dell'assunzione di PHE nella dieta, rimane l'intervento principale per il deficit di PAH e comporta una riduzione dell'assunzione di proteine naturali e la loro sostituzione con una fonte proteica (miscela di aminoacidi) priva di PHE. Questa terapia deve essere gestita da un medico esperto del metabolismo e da un nutrizionista. I neonati per i quali sia appena stata formulata una diagnosi di deficit di PAH devono essere seguiti in un centro medico e i loro livelli ematici di PHE devono essere monitorati con frequenza fino alla stabilizzazione. Poiché gli alimenti consumati normalmente come fonti proteiche contengono altri nutrienti essenziali, è importante che un'alimentazione modificata per il deficit di PAH contenga fonti di tutti gli altri nutrienti necessari per la crescita normale e il mantenimento dello stato di salute. Una gestione alimentare dettagliata del deficit di PAH è descritta nelle raccomandazioni nutrizionistiche allegate, preparate da Genetic Metabolic Dietitians International e da Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.<sup>29</sup> Le DRI per la popolazione generale sono modificate per gli individui con deficit di PAH aggiungendo raccomandazioni specifiche per la PHE, la TYR e le proteine, (Tabella 1; per riferimento vedere l'articolo correlato di Genetic Metabolic Dietitians International/Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative). Gli ampi intervalli specificati per l'assunzione di PHE riflettono l'influenza di numerosi fattori sul fabbisogno di PHE, tra cui attività residua del deficit di PAH, età del paziente, velocità di crescita, capacità di risposta alla sapropterina, ecc. In tutti i casi, il livello ematico di PHE è il fattore determinante decisivo per il cambiamento dell'assunzione di PHE nella dieta.

### Alimenti medici per il deficit di PAH

Fatta eccezione per le forme più lievi di deficit di PAH, il grado di limitazione di PHE (e proteine) in un'alimentazione naturale modificata per ridurre i livelli ematici di PHE determinerà un apporto proteico inadeguato per sostenere una crescita e uno stato di salute normali, a meno che si consumi un alimento medico contenente aminoacidi, senza PHE, per integrare proteine, calorie e altri nutrienti. Gli alimenti modificati a basso tenore proteico e gli alimenti medici liquidi senza PHE sono clinicamente necessari per i pazienti con deficit di PAH e devono essere considerati una terapia farmacologica. I prodotti contenenti una miscela di aminoacidi priva di PHE rappresentano da molto tempo la terapia alimentare classica per il deficit di PAH e sono pensati per soddisfare i fabbisogni nutrizionali stabiliti, nonché per soddisfare le esigenze e le preferenze del singolo (per gusto e consistenza). Il glicomacropetide, un prodotto secondario naturale della fabbricazione del formaggio, ha un bassissimo contenuto di PHE, quindi numerosi alimenti

**Tabella 1** Assunzioni di PHE, TYR e proteine raccomandate da GMDI/SERC per i soggetti con deficit di PAH

Età	PHE (mg/giorno)	TYR (mg/giorno)	Proteine <sup>a</sup> (g/kg)
Bambini fino a <4 anni <sup>b</sup>			
Da 0 a <3 mesi <sup>c</sup>	130-430	1.100-1.300	3-3,5
Da 3 a <6 mesi	135-400	1.400-2.100	3-3,5
Da 6 a <9 mesi	145-370	2.500-3.000	2,5-3
Da 9 a <12 mesi	135-330	2.500-3.000	2,5-3
Da 1 a <4 anni <sup>d</sup>	200-320	2.800-3.500	≥30
Da 4 anni all'età adulta <sup>e</sup>			
Da 4 anni all'età adulta	200-1.100 <sup>e</sup>	4.000-6.000	120-140% del RDA per l'età <sup>f</sup>
Gravidanza/allattamento <sup>g</sup>			
1° trimestre	265-770	6.000-7.600	≥70
2° trimestre	400-1.650	6.000-7.600	≥70
3° trimestre	700-2.275	6.000-7.600	≥70
Allattamento <sup>h</sup>	700-2.275	6.000-7.600	≥70

DRI, assunzioni di riferimento per la dieta; GMDI, Genetic Metabolic Dietitians International; PAH, fenilalanina idrossilasi; PHE, fenilalanina; PKU, fenilchetonuria; RDA, fabbisogno giornaliero necessario; SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.

<sup>a</sup>Raccomandazioni sulle proteine per gli individui che consumano, come fonte proteica, alimenti medici contenenti aminoacidi senza PHE. <sup>b</sup>Le dosi raccomandate per lattanti e bambini di età inferiore a 4 anni sono rivolte ai soggetti con una forma grave di deficit di PAH, trattati con il solo regime alimentare a basso contenuto di PHE. Le raccomandazioni per l'assunzione di calorie e di liquidi non differiscono da quelle per la popolazione normale. <sup>c</sup>Il fabbisogno di PHE per i neonati prematuri con deficit di PAH potrebbe essere più elevato. <sup>d</sup>La tolleranza alla PHE è generalmente stabile entro i 2-5 anni di età perché il fabbisogno di PHE è basato su una combinazione di corporatura (che aumenta con l'età) e velocità di crescita (che diminuisce con l'età). Per ogni individuo, l'assunzione di PHE è regolata in base a un monitoraggio frequente del livello ematico di PHE. <sup>e</sup>L'intervallo di assunzione di PHE si riferisce all'intero spettro di deficit di PAH (da lieve a grave). <sup>f</sup>Per sostenere una crescita normale in presenza di deficit di PAH è necessaria un'assunzione raccomandata di proteine maggiore del RDA. <sup>g</sup>Le raccomandazioni sono leggermente più elevate per le donne in gravidanza di età pari o inferiore a 19 anni. <sup>h</sup>Le DRI raccomandano che, per tutte le donne, l'assunzione di nutrienti durante l'allattamento sia uguale a quella del terzo trimestre di gravidanza.

Da Rif. 29.

medici recentemente sono stati sviluppati utilizzandolo come fonte proteica.<sup>30</sup> La disponibilità di una grande varietà di alimenti medici offre ai pazienti e ai medici molte opzioni per facilitare l'aderenza alla limitazione di PHE nella dieta; tuttavia, le scelte degli alimenti medici possono influire anche sullo stato nutrizionale, intensificando la necessità di un monitoraggio accurato.

Gli alimenti modificati a basso contenuto proteico sono un'altra categoria di alimenti medici importanti per la gestione alimentare del deficit di PAH in quanto sono una fonte significativa di calorie e danno un senso di sazietà ai pazienti nutriti con pasti a basso contenuto proteico e PHE limitata. Molti di questi alimenti, quali prodotti da forno e pasta, sono preparati con amidi del grano e di altri cereali per ridurre il contenuto proteico (e di PHE) normalmente derivato dalla farina. Gli alimenti modificati a basso contenuto proteico che simulano i cibi a maggior tenore proteico contribuiscono ad aumentare la varietà della dieta e a normalizzare l'aspetto dell'alimentazione povera di PHE. L'accesso a questi alimenti a basso contenuto proteico costituisce un problema perché sono più costosi delle loro controparti non modificate,

a maggiore tenore proteico e questo costo potrebbe non essere sempre rimborsato dalle assicurazioni o dai sistemi sanitari.

### Obiettivi e monitoraggio della terapia

La modifica dell'alimentazione necessaria per mantenere livelli ematici appropriati di PHE necessita di regolazioni frequenti per rispondere alla crescita, alle fasi di vita, alle malattie concomitanti e alle co-morbilità. È importante monitorare i livelli ematici di PHE e TYR e assicurare inoltre che siano soddisfatti anche gli altri fabbisogni nutrizionali.<sup>31</sup> Lo stato di acidi grassi essenziali e vitamine/minerali è particolarmente importante nei pazienti che consumano alimenti medici che potrebbero non contenere quantità appropriate per le loro circostanze specifiche.

I livelli ematici di PHE in tutti i pazienti devono essere mantenuti nell'intervallo 120-360  $\mu\text{mol/l}$ . Al momento non sono disponibili evidenze che suggeriscano la necessità di una normalizzazione dei livelli ematici di PHE, ma livelli compresi nell'intervallo 60-120  $\mu\text{mol/l}$  non devono essere considerati "troppo bassi", in particolare nei pazienti la cui assunzione di PHE non sia marcatamente limitata. Un monitoraggio adeguato dei livelli ematici di PHE in questi pazienti dovrebbe eliminare ogni rischio potenziale associato a livelli ematici bassi di PHE (<30  $\mu\text{mol/l}$ ) per periodi prolungati. La misura dei livelli ematici di PHE varia in funzione del metodo analitico impiegato; la coerenza della metodologia analitica è quindi importante per i confronti nel tempo.<sup>32</sup> I neonati di nuova diagnosi devono essere visitati frequentemente in ospedale e i loro livelli di PHE e TYR devono essere analizzati fino alla stabilizzazione delle concentrazioni di PHE. Successivamente, i livelli ematici di PHE devono essere monitorati almeno ogni settimana fino a 1 anno di età, con un'intensificazione della sorveglianza durante i periodi di crescita rapida e i cambiamenti di alimentazione, come ad esempio l'introduzione degli alimenti solidi. Dopo l'anno di età e fino ai 12 anni, è spesso adeguato un prelievo da una a due volte al mese. Negli adolescenti e negli adulti stabili e ben controllati potrebbe essere adeguata un'analisi al mese. Si deve, inoltre, prendere in considerazione l'analisi di aminoacidi plasmatici (pannello completo), transtiretina, albumina, emocromo completo, ferritina, 25-OH vitamina D, vitamina B<sub>12</sub>, acidi grassi essenziali eritrocitari, minerali in traccia (zinc, rame e selenio), vitamina A, pannello metabolico completo e acido folico quando una valutazione nutrizionale formale suggerisca valori di assunzione subottimali o una fiducia eccessiva in alimenti medici incompleti dal punto di vista nutrizionale. La mineralizzazione ossea potrebbe essere subottimale a causa del basso apporto di calcio da fonti di latticini naturali in un'alimentazione povera di proteine. L'utilità della DEXA di routine per monitorare la densità ossea non è ancora stata stabilita.<sup>33</sup>

### TERAPIA FARMACOLOGICA

Nel 2007, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approvato il primo prodotto farmacologico per il trattamento del deficit di PAH: sapropterina dicloridrato. La sapropterina (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) è una forma sintetica del co-fattore presente in natura tetraidrobiopterina.<sup>19,34</sup> Sebbene non mostrino carenza di tetraidrobiopterina endogena, alcuni pazienti con deficit di PAH che presentano un'attività enzimatica residua rispondono alla somministrazione di sapropterina con un aumento del metabolismo di PHE in TYR. Il meccanismo

con cui viene intensificata l'attività residua di PAH non è chiaro, ma la BH<sub>4</sub> potrebbe agire da chaperone farmacologico favorendo un miglior ripiegamento e una maggiore stabilità della proteina mutante. Circa il 25-50% dei pazienti con deficit di PAH risponde alla sapropterina.<sup>19,35-37</sup> I pazienti con deficit lieve di PAH hanno la maggiore probabilità di rispondere perché è necessaria una certa quantità di proteina stabile affinché la sapropterina agisca; ciononostante, vengono identificati pazienti responsivi anche tra quelli con un deficit completo di PAH. Il genotipo potrebbe essere predittivo della risposta alla sapropterina, ma le correlazioni genotipo-fenotipo sono finora imperfette.<sup>19</sup> A tutti i pazienti con deficit di PAH, a eccezione di quelli che presentano due mutazioni nulle in *trans*, deve essere quindi proposta una prova di terapia a base di sapropterina per valutare la risposta.

La sapropterina viene somministrata generalmente una volta al giorno a una dose di 5-20 mg/kg. La dose usata più comunemente per l'inizio e il mantenimento è di 20 mg/kg.<sup>38,39</sup> Nel corso degli studi clinici non sono stati osservati effetti indesiderati seri della sapropterina.<sup>19,34</sup> Prima dell'inizio del trattamento di routine con la sapropterina, deve essere eseguito un test per determinare se il paziente sia responsivo.<sup>39</sup> Questo test in Europa viene generalmente eseguito al momento della diagnosi iniziale, mentre questa non è la prassi negli Stati Uniti. Se si esegue il test in soggetti nella prima infanzia, si raccomanda di ridurre prima i livelli ematici di PHE a 480-600  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>16</sup> La sapropterina è stata usata in soggetti di età inferiore ai 4 anni nel deficit di PAH e in pazienti affetti da difetti della sintesi delle biopterine.<sup>36,40</sup> La capacità di risposta alla sapropterina viene generalmente determinata misurando il livello ematico basale di PHE nel giorno dell'inizio della somministrazione del farmaco (basale) e quindi trattando il paziente con una dose giornaliera singola di 20 mg/kg di sapropterina. Successivamente, si misurano altri livelli ematici di PHE a intervalli regolari, solitamente dopo 24 ore, 1 settimana, 2 settimane e, in alcuni casi, 3 o 4 settimane. L'analisi a dosi <20 mg/kg produce un valore sottostimato del tasso di risposta e non è raccomandata. Nei soggetti responsivi è attesa una riduzione significativa dei livelli ematici di PHE dopo l'inizio del trattamento, ipotizzando che l'alimentazione rimanga stabile per l'intero periodo di analisi. È necessario esercitare il giudizio clinico per determinare cosa costituisca una riduzione significativa o benefica nel singolo paziente, ma il 30% è spesso citato in letteratura come evidenza di una riduzione efficace della PHE. La maggior parte dei pazienti responsivi alla sapropterina mostra una riduzione rapida dei livelli ematici di PHE, sebbene talvolta si osservi un ritardo della risposta di 2-4 settimane. I pazienti con un livello basale di PHE corrispondente al valore inferiore dell'intervallo di trattamento (180  $\mu\text{mol/l}$  o inferiore) mostrano raramente una riduzione significativa del livello ematico di PHE, anche se rispondono alla sapropterina. In questi pazienti, la capacità di risposta deve essere determinata aggiungendo ulteriore PHE all'alimentazione, in modo graduale, per determinare se si ottenga un aumento della tolleranza alla PHE, ovvero il mantenimento di livelli ematici bassi di PHE nonostante l'aumento di PHE nella dieta.<sup>41</sup> Un miglioramento dei sintomi neuropsichiatrici o un aumento della tolleranza alla PHE senza riduzione della PHE ematica in qualsiasi paziente costituisce una giustificazione sufficiente per continuare la terapia. Per i pazienti che sono in grado di mantenere livelli ematici di PHE nell'intervallo desiderato con il solo trattamento alimentare, il beneficio maggiore

della terapia a base di sapropterina è costituito dall'aumento delle proteine alimentari e della tolleranza alla PHE nei pazienti responsivi, il che permette l'introduzione di proteine più naturali nell'alimentazione. In alcuni pazienti, l'aumento della PHE nella dieta può essere sostanziale (di due o tre volte rispetto al basale) e influisce sulla qualità della vita. Per la maggior parte dei pazienti responsivi alla sapropterina, i benefici del trattamento sono tali che la terapia con questo farmaco va mantenuta.

I grandi aminoacidi neutri (LNAA) sono stati proposti come terapia per il deficit di PAH per la loro capacità di bloccare la captazione della PHE (che è un grande aminoacido neutro) dall'intestino e a livello della barriera emato-encefalica. Un singolo studio clinico ha dimostrato la riduzione del livello ematico di PHE di circa il 40% dopo la sostituzione di un alimento medico standard a basso contenuto di PHE con uno integrato con LNAA a una dose di 0,5 o 1,0 g/kg di peso corporeo.<sup>42</sup> Sono necessari studi su più larga scala per confermare questa osservazione, per dimostrare un effetto sui sintomi senza correlazione al livello di PHE e per determinare la sicurezza a lungo termine. Il trattamento con LNAA attualmente è limitato ai pazienti di maggiore età (adolescenti e adulti) e deve essere evitato in gravidanza a causa di una limitata conoscenza dei loro effetti sulla crescita fetale e sul sistema nervoso centrale in fase di sviluppo del feto. Gli LNAA sono, inoltre, controindicati in monoterapia durante la gravidanza perché la terapia a base di LNAA non riduce in modo sufficiente il livello ematico di PHE fino all'intervallo sicuro per lo sviluppo fetale.

È probabile che in futuro saranno disponibili altri prodotti farmacologici per il trattamento della PKU. Il composto più vicino all'uso clinico è la fenilalanina ammoniaca liasi coniugata con polietilenglicole (PEG-PAL) per la quale nel 2013 sono iniziati gli studi clinici di fase III. Sembra efficace nel ridurre i livelli ematici di PHE, anche nei pazienti sottoposti a un'alimentazione completamente senza limitazioni. Viene somministrata come iniezione sottocutanea giornaliera e metabolizza la PHE ematica mediante un meccanismo indipendente dalla PAH, quindi sarebbe teoricamente efficace in qualsiasi paziente con deficit di PAH.<sup>43</sup> Nello studio di fase II sono state segnalate reazioni immunologiche. La fenilalanina ammoniaca liasi è un enzima batterico che degrada la PHE in acido *trans*-cinnamico; l'acido *trans*-cinnamico e il suo prodotto finale, l'acido benzoico, sono coniugati con la glicina e vengono escreti nelle urine.

In futuro, il trattamento del deficit di PAH sarà individualizzato grazie alla disponibilità di più farmaci e alimenti medici alternativi per personalizzare la terapia. L'obiettivo primario della terapia deve essere la riduzione del livello ematico di PHE e qualsiasi intervento, anche farmacologico, o associazione di terapie che contribuisca a conseguire tale obiettivo in un individuo, senza altre conseguenze negative, deve essere considerato una terapia appropriata. Gli obiettivi secondari dovrebbero includere una migliore tolleranza alla PHE nella dieta, attenuazione dei sintomi e miglioramento della qualità della vita. Gli effetti delle terapie adiuvanti sulla tolleranza alla PHE rendono necessario un monitoraggio clinico e di laboratorio continuo e attento.

### PUNTI CHIAVE

- La sapropterina è attualmente l'unico farmaco approvato dall'FDA per il trattamento del deficit di PAH e potrebbe essere utile per ridurre i livelli di PHE nei pazienti responsivi.
- L'esperienza con la sapropterina in soggetti di età inferiore ai 4 anni è limitata.
- La risposta alla sapropterina non è predetta in modo accurato dal genotipo, quindi deve essere documentata con test formali.

### RACCOMANDAZIONI

- È appropriata qualsiasi associazione di terapie che favorisca il miglioramento dei livelli ematici di PHE per un dato individuo; le terapie possono essere associate e devono essere personalizzate.
- La riduzione del livello ematico di PHE, l'aumento della tolleranza alla PHE nella dieta o il miglioramento dei sintomi clinici sono tutte indicazioni valide per il proseguimento della terapia.

### TRATTAMENTO A VITA

Esistono molte evidenze a sostegno dell'opinione che il trattamento e il mantenimento del controllo metabolico per tutta la vita siano essenziali per un funzionamento ottimale dei soggetti con deficit di PAH. Sebbene la disabilità intellettiva non si manifesti nei pazienti che sono ben controllati in età neonatale e infantile, in caso di rilassamento del controllo della PHE in seguito possono svilupparsi vari esiti neurocognitivi e psichiatrici avversi, tra cui deficit della funzionalità esecutiva e sintomi psichiatrici tra cui ansia, depressione e fobie.<sup>44-49</sup> Questi effetti tardivi possono essere disabilitanti e possono determinare l'ottenimento di un livello generale inferiore di istruzione e di stato socioeconomico.<sup>50,51</sup> Questi sintomi rendono, inoltre, sempre più difficile il ritorno al controllo metabolico del paziente con deficit di PAH perché l'aderenza al trattamento necessita dello svolgimento di compiti di pianificazione e organizzazione, che richiedono capacità funzionali esecutive intatte. Si raccomanda, pertanto, di mantenere i pazienti in controllo metabolico nel passaggio all'età adulta. Poiché lo spettro clinico del deficit di PAH è ampio e le esigenze dei pazienti variano notevolmente nel corso della vita, è essenziale che il trattamento sia personalizzato per il singolo soggetto.

In passato erano ammessi la liberalizzazione della dieta a basso contenuto di PHE e il rilassamento del controllo della PHE. Con l'emergere di ulteriori informazioni relative agli effetti dei livelli elevati di PHE sulla funzionalità cerebrale, questa pratica non è più accettabile.<sup>52</sup> Questa linea guida raccomanda di mantenere i livelli ematici di PHE nell'intervallo 120-360  $\mu\text{mol/l}$  nei pazienti di tutte le età. Benché le evidenze pubblicate relativamente agli effetti avversi associati ai livelli di PHE trattati nell'intervallo 360-600  $\mu\text{mol/l}$  non siano coerenti, non esiste un'evidenza convincente che mostri che questi livelli non abbiano effetto clinico. Non è, inoltre, noto se gli adulti con livelli di PHE di 360-600  $\mu\text{mol/l}$  senza limitazione della PHE abbiano necessità di una terapia. Con i miglioramenti nel trattamento del deficit di PAH e la disponibilità di ulteriori opzioni terapeutiche mirate a promuovere la riduzione dei livelli ematici di PHE, l'obiettivo dovrebbe essere un controllo costante della PHE ematica per la prossima generazione di pazienti affetti da questa condizione.

I pazienti con deficit di PAH che sono stati trattati nella prima infanzia, ma nei quali il trattamento è stato interrotto, rappresentano una delle principali problematiche terapeutiche. Molti di questi pazienti non hanno più contatto con un centro di trattamento e alcuni non sanno di soffrire di un disturbo per il quale è raccomandato un trattamento cronico. Gli individui affetti dalla malattia potrebbero avere una comprensione

limitata della natura del deficit di PAH e non conoscere i progressi del trattamento alimentare e la disponibilità di una terapia farmacologica. Potrebbero anche presentare deficit neurocognitivi significativi e non essere consapevoli della correlazione tra questi problemi e la diagnosi di deficit di PAH. Questa linea guida raccomanda che i centri di trattamento compiano ogni tentativo di contattare questi pazienti “fuori centro” per incoraggiarli a riprendere la terapia.

I pazienti con deficit di PAH trattato più tardi e che manifestano una grave compromissione cognitiva rappresentano anch'essi una problematica particolare. Sebbene sia improbabile che si verifichino dei miglioramenti nelle capacità cognitive, anche quando il trattamento alimentare dovesse ridurre efficacemente i livelli ematici di PHE, alcune evidenze aneddotiche suggeriscono che i pazienti potrebbero presentare dei miglioramenti del comportamento, della sintomatologia psichiatrica e del controllo delle crisi convulsive.<sup>4</sup> In questi pazienti è pertanto giustificato provare il trattamento. Se lo si desidera, si potrebbe eseguire un test di risposta alla sapropterina mentre il paziente non sta seguendo un'alimentazione a basso contenuto di PHE. Se il paziente non mostra risposta o è preferibile un intervento alimentare, si devono introdurre cambiamenti gradualmente dell'alimentazione fino al controllo dei livelli ematici di PHE. Si raccomanda il trattamento per almeno 6 mesi, con il monitoraggio della PHE ematica e un'attenta osservazione da parte dei familiari o dei caregiver. Se dopo questo periodo di tempo non si riscontrano effetti positivi, è possibile prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Le ragazze e le donne non sottoposte a trattamento ma che presentano livelli ematici persistenti di PHE compresi tra 360 e 600  $\mu\text{mol/l}$  devono essere monitorate costantemente e opportunamente informate perché avranno necessità di trattamento prima e durante la gravidanza. È raccomandata un'interazione regolare con i centri di trattamento per ridurre gli attriti e facilitare l'inizio del trattamento alimentare e dell'uso di alimenti medici in previsione della gravidanza.

## PUNTI CHIAVE

- È probabile che i pazienti che hanno interrotto la terapia manifestino miglioramenti neuropsicologici con la ripresa del trattamento.
- I pazienti con deficit di PAH non trattato o trattato tardivamente potrebbero trarre beneficio dall'introduzione di una terapia.

## RACCOMANDAZIONI

- Il trattamento del deficit di PAH deve essere a vita per i pazienti i cui livelli non trattati di PHE siano  $>360 \mu\text{mol/l}$ .
- Si raccomanda di mantenere il livello di PHE compreso tra 120 e 360  $\mu\text{mol/l}$  per tutti i pazienti di tutte le età.

## DEFICIT MATERNO DI PAH

Gli esiti migliori dovuti al successo dell'NBS per il deficit di PAH hanno portato un numero sempre maggiore di donne affette da questo disturbo ad avere figli. Gli effetti teratogeni della PHE sul feto in fase di sviluppo, detti sindrome da MPKU, sono gli effetti fisici e cognitivi sul feto determinati dalla sua esposizione *in utero* a livelli elevati di PHE e comprendono microcefalia, scarsa crescita fetale, difetti cardiaci congeniti (CHD), caratteristiche del viso non familiari e disabilità intellettiva.<sup>53</sup> Da quando è stata individuata la sindrome da MPKU sono emerse preoccupazioni relative alla misura in cui un trattamento inadeguato della madre potrebbe negare gli effetti positivi societari ed economici di un'identificazione precoce mediante NBS.<sup>53</sup> Circa il 65% delle madri con deficit di PAH presenta un livello di PHE scarsamente

controllato prima dell'ottava settimana di gestazione.<sup>54</sup>

## Caratteristiche cliniche

La disabilità intellettiva è la caratteristica principale della sindrome da MPKU ed è presente in più del 90% dei bambini nati da donne che non raggiungono mai il controllo della PHE durante la gravidanza. I dati emersi dallo studio sulla MPKU e raccolti dall'AHRQ hanno identificato una soglia di PHE materna a 360  $\mu\text{mol/l}$ , sopra la quale si osserva una correlazione lineare tra i livelli materni di PHE e gli esiti cognitivi negativi nella prole. Vi sono evidenze emergenti di esiti comportamentali negativi, tra cui comportamenti di esternalizzazione, nei bambini nati da donne che presentavano un controllo subottimale della PHE durante la gravidanza.<sup>55</sup> La microcefalia è la malformazione fetale più comune associata ai livelli materni elevati di PHE durante la gestazione. L'incidenza di microcefalia arriva al 5-18% se il controllo viene raggiunto alla decima settimana di gestazione e aumenta costantemente fino al 67% se il controllo della PHE non viene raggiunto alla trentesima settimana.<sup>56</sup> L'aumento del rischio di CHD è correlato al momento dello sviluppo cardiaco fetale e al controllo della PHE materna. Poiché il cuore del feto si sviluppa prima di 8-10 settimane di gestazione, livelli costantemente elevati di PHE materna ( $>600 \mu\text{mol/l}$ ) durante le prime fasi della gestazione sono associati a un aumento del rischio di malformazioni pari all'8-12%. I soggetti potrebbero presentare rischi ancora maggiori di CHD in caso di scarso apporto proteico e carenza di vitamina B12.<sup>56</sup> L'incidenza di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) non aumenta se il controllo della PHE viene raggiunto entro la decima settimana di gestazione, aumenta però nel caso in cui il controllo della PHE venga raggiunto successivamente.<sup>57</sup>

Occorre prestare ulteriore attenzione alle donne con deficit di PAH che hanno avuto a loro volta un controllo inadeguato della PHE durante la vita. Un QI materno inferiore, meno di 85, è associato a un raggiungimento più tardivo del controllo della PHE durante la gestazione e a esiti fetali peggiori, tuttavia quando si raggiunge un controllo ottimale della PHE nelle madri, a prescindere dal loro QI, gli esiti fetali sono migliori.<sup>57</sup>

## PUNTI CHIAVE

- Lo sviluppo fetale è ottimale quando i livelli della PHE materna sono inferiori a 360  $\mu\text{mol/l}$  prima del concepimento.
- Esiste una correlazione lineare tra i livelli di PHE materna superiori a 360  $\mu\text{mol/l}$  per l'intero periodo di gestazione e un QI inferiore del feto in fase di sviluppo.
- Livelli ematici elevati di PHE nelle prime 8-10 settimane di gestazione sono associati a un rischio maggiore di CHD e a scarsa crescita fetale.

## RACCOMANDAZIONI

- Si raccomanda di raggiungere livelli di PHE materna inferiori a 360  $\mu\text{mol/l}$  prima del concepimento.

## Gestione durante la gravidanza

La PHE attraversa la placenta pertanto i livelli ematici fetali sono più elevati di quelli della madre. I dati attuali sostengono un obiettivo di 60-360  $\mu\text{mol/l}$  per i livelli di PHE materna, sebbene le raccomandazioni internazionali consiglino il mantenimento di una PHE inferiore a 240  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>58</sup> Benché alcuni studi abbiano mostrato che livelli bassi di PHE, di 100  $\mu\text{mol/l}$ , siano sicuri durante la gestazione, esiste la preoccupazione che livelli di PHE materna costantemente bassi, in particolare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, potrebbero essere associati a un

rischio maggiore di IUGR.<sup>57</sup> Gli effetti avversi esercitati da livelli elevati di PHE sul feto in fase di sviluppo meritano una maggiore attenzione e un intervento durante la gestazione, in particolare per ottenere un controllo ottimale prima del concepimento. Le donne che iniziano una gravidanza senza un controllo appropriato della PHE avranno necessità di un supporto significativo per raggiungere tempestivamente livelli di PHE che rientrino entro l'intervallo terapeutico raccomandato. Potrebbe essere necessario un intervento intensivo, compreso il ricovero ospedaliero, per iniziare il controllo del regime alimentare. Non tutti i farmaci e gli integratori alimentari disponibili per chi è affetto da deficit di PAH sono idonei all'uso durante la gravidanza. Nello specifico, gli LNAA non devono essere usati in gravidanza perché non modificano in modo costante i livelli ematici di PHE materna. La sapropterina è un farmaco di classe C e potrebbe essere usato durante la gravidanza quando le conseguenze del mancato utilizzo ne superino i possibili effetti avversi. Non esistono evidenze di teratogenicità o di effetti avversi sulla gravidanza associati alla sapropterina ed emergono sempre più rapporti aneddotici di esiti positivi della gravidanza durante il suo utilizzo. Tenendo conto degli effetti avversi noti della PHE materna elevata sugli esiti della gravidanza, questa linea guida raccomanda che alle donne che assumono sapropterina e iniziano una gravidanza sia proposto il proseguimento dell'assunzione del farmaco e che alle donne che potrebbero trarre beneficio dalla sapropterina sia offerta l'opzione di usarla durante la gravidanza. Idealmente, la risposta alla sapropterina dovrebbe essere determinata prima della gravidanza, per evitare fluttuazioni dei livelli di PHE o difficoltà di interpretazione della capacità di risposta. Si dovrebbero raccogliere dati longitudinali sugli esiti della gravidanza con e senza l'uso della sapropterina (Rapporto AHRQ).<sup>8</sup>

Per le donne con deficit di PAH sono raccomandate tutte le cure prenatali di routine. Livelli elevati di PHE materna non influiscono sui valori sierici dei test di screening di routine per altre condizioni. Durante la gestazione deve essere monitorata la crescita fetale. Si raccomanda di eseguire un'ecografia nelle primissime fasi della gravidanza in considerazione delle preoccupazioni di uno sviluppo successivo di rallentamento della crescita intrauterina e della possibilità di microcefalia. È raccomandata, inoltre, un'ecografia di screening per le anomalie fetali. A 18-22 settimane di gestazione deve essere eseguita un'ecocardiografia fetale. Il fabbisogno materno di PHE cambia significativamente durante la gestazione, sono pertanto necessarie frequenti analisi e regolazioni del regime alimentare. Si deve evitare un regime alimentare iper-restrictivo perché un apporto proteico e calorico inadeguato può contribuire all'aumento dei livelli di PHE materna. Livelli anormali di TYR non sono stati associati a esiti avversi per il neonato.<sup>59</sup> L'apporto di vitamine e minerali deve essere monitorato perché le vitamine prenatali standard assunte con gli alimenti medici per il trattamento del deficit di PAH potrebbero fornire un eccesso di vitamina A, che è associato a difetti congeniti. Un apporto ridotto di vitamina B<sub>12</sub> potrebbe contribuire a un maggior rischio di CHD.<sup>56</sup> Si veda il documento allegato di Genetic Metabolic Dietitians International per informazioni sugli integratori disponibili e sul monitoraggio raccomandato.<sup>29</sup>

Il fabbisogno di PHE della madre dopo il parto diminuisce rispetto al maggiore fabbisogno anabolico del terzo trimestre, quindi deve essere proseguito un attento monitoraggio metabolico e nutrizionale. L'uso di alimenti medici potrebbe

fornire il maggior apporto calorico e proteico necessario per l'allattamento al seno (640 kcal/giorno e 25 g proteine/giorno). Non esistono controindicazioni all'allattamento al seno, perché i neonati non affetti da deficit di PAH sono in grado di metabolizzare senza difficoltà i livelli leggermente più elevati di PHE presenti nel latte materno.<sup>60,61</sup>

### RACCOMANDAZIONI

- Gli LNAA non sono raccomandati durante la gravidanza.
- La sapropterina è un farmaco di classe C e può essere usata durante la gravidanza dopo aver valutato i benefici e rischi per la madre e il feto.
- Le cure e il monitoraggio prenatali di routine devono essere integrati con un'attenta sorveglianza della crescita fetale e una valutazione dei CHD fetali nel gruppo di soggetti ad alto rischio.
- Le madri con deficit di PAH possono allattare al seno in sicurezza.
- Le madri con deficit di PAH dopo il parto devono continuare un regime alimentare a contenuto limitato di PHE e l'uso di alimenti medici per ottenere esiti ottimali per sé e per il neonato.

### CONSULENZA GENETICA

Il deficit di PAH si eredita in modo autosomico-recessivo; gli individui affetti dal disturbo ereditano due mutazioni nel gene *PAH*, una da ciascun genitore. Esiste un rischio di ricorrenza del 25% per un figlio affetto di genitori portatori e un rischio di essere portatore di 2/3 per ciascun fratello bilaterale non affetto. Esistono differenze di etnia nella frequenza del deficit di PAH nella popolazione e sono disponibili le stime calcolate del rischio di essere portatori per varie popolazioni specifiche.<sup>7</sup> A causa della natura dinamica delle famiglie e dei problemi emotivi, di sviluppo e psicologici comuni negli individui con deficit di PAH, la consulenza genetica dovrebbe essere un processo costante per tutta la vita.

### Test del portatore

L'identificazione dei portatori di deficit di PAH (test del portatore) è accurata soprattutto quando il genotipo del familiare affetto è noto e viene eseguito un test mirato alla mutazione familiare accertata. Questo può fornire ai parenti stretti un'indicazione chiara del fatto che abbiano o no un rischio maggiore di essere portatori. L'analisi di mutazioni mirate non rileverà altre mutazioni di *PAH*. Il test del portatore basato sulla popolazione non è ampiamente disponibile, sebbene vari alleli più comuni del deficit di PAH siano inclusi in almeno uno dei nuovi pannelli di test genetico universale disponibili in commercio.<sup>62</sup> La consulenza genetica è importante per informare adeguatamente le coppie del loro rischio residuo.

### Test prenatale

La diagnosi prenatale di deficit di PAH è disponibile solo utilizzando metodologie basate sul DNA. Occorre prendere in considerazione lo screening preconcepimento e prenatale del deficit di PAH (misurando il livello ematico di PHE) per le donne che hanno già avuto uno o più figli con caratteristiche indicative di sindrome da MPKU, che sono emigrate da Paesi senza programmi universali di NBS, che sono nate prima dell'inizio dei programmi universali di NBS nel loro Paese o che presentano disabilità intellettive inesplicite. La determinazione delle concentrazioni di PHE e TYR nel plasma o nel sangue intero a digiuno è ampiamente disponibile; l'interpretazione dei risultati può dipendere da fattori materni quale la fase del ciclo mestruale, dall'uso di farmaci contraccettivi e dall'età gestazionale.<sup>63</sup>

**PUNTI CHIAVE**

- Il deficit di PAH si eredita in modo autosomico-recessivo.
- Sono disponibili test del portatore basati sul DNA per i familiari a rischio.
- Esistono differenze di etnia nell'incidenza sulla popolazione e nella frequenza di portatori di deficit di PAH.
- La diagnosi prenatale di deficit di PAH è disponibile solo utilizzando metodologie basate sul DNA.

**RACCOMANDAZIONI**

- La consulenza genetica deve essere fornita come processo costante per i soggetti con deficit di PAH e i loro familiari.

**ESITI NEUROCOGNITIVI E PSICOLOGICI****Intelligenza**

Il deficit di PAH non trattato è associato a disabilità intellettiva;<sup>64</sup> tuttavia, grazie ai progressi dell'NBS e del trattamento, il deficit di PAH non trattato è raro. Ciononostante, sono stati pubblicati molti dati che indicano un rapporto inverso tra i livelli di PHE e il QI.<sup>64</sup> I punteggi del QI nei soggetti con deficit di PAH sono principalmente correlati all'età dell'individuo al momento dell'inizio e dell'interruzione del regime alimentare.<sup>65</sup> Negli ultimi cinquant'anni, il QI è stato utilizzato come una delle principali variabili dell'esito per i soggetti con deficit di PAH, non solo per il monitoraggio dello sviluppo cognitivo ma anche per la valutazione della risposta al trattamento.<sup>65</sup> Durante la conferenza di sviluppo di consenso per la PKU dell'NIH del 2000 è stato descritto un rapporto inverso tra il QI e i livelli di PHE; non sono però state formulate raccomandazioni su come utilizzare il QI per monitorare lo sviluppo o valutare la risposta al trattamento.<sup>1</sup> Ciononostante, la raccomandazione del controllo metabolico per tutta la vita formulata dalla conferenza di consenso del 2000 era basata sui dati che dimostravano un peggioramento dei punteggi del QI a seguito del rilassamento del regime alimentare.<sup>66-68</sup>

Molte pubblicazioni riportano punteggi del QI nella media per i soggetti con deficit di PAH trattati precocemente e continuativamente; tuttavia, i dati pediatrici suggeriscono che anche in queste circostanze, i bambini con deficit di PAH raggiungono punteggi del QI da sei a nove punti inferiori rispetto ai loro fratelli e genitori.<sup>69,70</sup> Anche in una popolazione senza deficit di PAH, i punteggi del QI sono solo parzialmente correlati ai voti scolastici e al successo accademico,<sup>71</sup> pertanto è necessaria un'ulteriore valutazione oltre il test del QI per una definizione completa degli esiti funzionali della gestione e del trattamento.<sup>69</sup> È interessante notare che, sebbene gli studi non siano stati uniformi, i deficit di funzionalità esecutiva nei soggetti con deficit di PAH sono sufficientemente coerenti da meritare una particolare attenzione.<sup>27,72-83</sup>

**Problemi psicologici**

Benché per molti individui con deficit di PAH non vengano formulate diagnosi di disturbo psichiatrico, sono comuni tassi elevati di sintomi psichiatrici, in particolare ansia e depressione.<sup>65,66,70,84-86</sup> La gravità dei sintomi è correlata all'aumento della PHE e la riduzione dei suoi livelli in genere determina un miglioramento della sintomatologia. Numerosi studi suggeriscono un aumento della prevalenza dei problemi di attenzione e di disturbo da deficit di attenzione e iperattività in concomitanza con il deficit di PAH; fino al 25% dei bambini con deficit di PAH trattato nella primissima infanzia riceve farmaci stimolanti per la gestione del disturbo da deficit di

attenzione e iperattività rispetto al 7% dei bambini diabetici. È necessario caratterizzare meglio la prevalenza del disturbo da deficit di attenzione e iperattività e di altri disturbi psichiatrici in concomitanza con il deficit di PAH e valutare la risposta dei pazienti con deficit di PAH agli interventi farmacologici o comportamentali standard.<sup>87-89</sup> Negli individui con deficit di PAH e nei loro familiari che sono stati seguiti a lungo termine sono emersi altri effetti negativi, tra cui le conseguenze di uno stile di comportamento genitoriale più rigido, un'autonomia ritardata per gli adulti affetti e difficoltà a formare relazioni in età adulta.<sup>64,90</sup> Nonostante queste preoccupazioni, i pazienti con deficit di PAH trattati precocemente e continuativamente possono avere una normale qualità della vita correlata alla salute.<sup>24</sup>

**Raccomandazioni per i test psicologici**

In considerazione del maggior rischio di problemi neurocognitivi e psicologici nei pazienti con deficit di PAH, è necessario un monitoraggio regolare della salute mentale. Un pannello di consenso di psicologi ha permesso di raccomandare vari test psicologici come strumenti di screening per identificare i soggetti per cui è necessaria un'ulteriore valutazione.<sup>91</sup> I test di follow-up devono dipendere dai risultati dei test di screening. Vedere la **Tabella 2** per le raccomandazioni.

**PUNTI CHIAVE**

- L'intelligenza nei pazienti con deficit di PAH trattato in modo ottimale è nell'intervallo normale, ma inferiore rispetto ai loro fratelli.
- L'incidenza di sintomi psicologici non intellettivi, in particolare compromissione della funzionalità esecutiva, è maggiore con il deficit di PAH.

**RACCOMANDAZIONI**

- Il rischio di sintomi neurocognitivi o psicologici nel deficit di PAH è correlato all'età di inizio della terapia, ai livelli cronici di PHE e all'aderenza al trattamento. Per valutare adeguatamente le esigenze cliniche, sono necessari test cognitivi e neuro-psichiatrici specifici per l'età.
- Valutazioni appropriate della salute intellettiva e mentale sono una componente importante delle cure degli individui affetti da PKU.

**PASSAGGIO ALL'ETÀ ADULTA**

Il passaggio all'età adulta è un periodo ad alto rischio per gli individui con deficit di PAH. Come tutti gli adolescenti, i ragazzi con deficit di PAH devono affrontare le problematiche della maturazione, tra cui il desiderio di una maggiore indipendenza, pressione da parte dei coetanei e comportamento ribelle. Queste difficoltà sono accentuate dalla necessità di seguire una terapia alimentare per la loro malattia cronica. Quando al soggetto viene chiesto di lasciare il proprio ambiente medico pediatrico fidato e di passare a un contesto per l'età adulta, esiste il rischio di perdita del controllo metabolico. Questi pazienti sono, inoltre, ad alto rischio di perdita al follow-up a causa di lacune nel processo di transizione e della scarsità di centri di trattamento per gli adulti. Di conseguenza, molti centri pediatrici continuano a seguire i pazienti adulti (spesso in ospedali pediatrici), il che non favorisce l'indipendenza. Un'altra preoccupazione è legata al costo della terapia. I giovani adulti sono una delle fasce d'età meno assicurate negli Stati Uniti.<sup>92</sup> Inoltre, il costo degli alimenti medici potrebbe non essere rimborsato da tutti i piani assicurativi o dal sistema sanitario nazionale, aggiungendo quindi un peso economico significativo su pazienti che potrebbero già avere difficoltà di funzionalità cognitiva o esecutiva che compromettono la loro

**Tabella 2** Raccomandazioni per i test psicologici

Tipo di test	Fascia d'età	Test raccomandato	Frequenza
Dello sviluppo e intellettuale	<2,5 anni	Scale di Bayley per la valutazione dello sviluppo dei lattanti e dei bambini piccoli - terza edizione	Quando clinicamente indicato
	2,5-6 anni	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - terza edizione (WPPSI-III) <sup>97,98</sup>	Ogni 3 anni o quando clinicamente indicato
	>6 anni	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - seconda edizione (WASI-II) <sup>99</sup>	Quando clinicamente indicato
Funzionalità esecutiva	>3 anni	Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF) <sup>100</sup> ; autovalutazione (età 11 anni e oltre), valutazione del genitore e valutazione dell'insegnante	Almeno ogni 2-3 anni o quando clinicamente indicato
Comportamentale/emotivo	3-18 anni	Behavioral Assessment Scale for Children - seconda edizione (BASC-2) <sup>101</sup> ; autovalutazione (età 8 anni e oltre), valutazione del genitore e valutazione dell'insegnante	Almeno ogni 2-3 anni o quando clinicamente indicato
	Adulti	Beck Depression Inventory - seconda edizione (BDI-II) e/o Beck Anxiety Inventory (BAI) <sup>102,103</sup>	Almeno ogni 2-3 anni o quando clinicamente indicato
Capacità di adattamento	>3 anni	Adaptive Behavior Assessment System - seconda edizione (ABAS-II) <sup>104</sup>	Almeno ogni 2-3 anni o quando clinicamente indicato
	Adulti	Adaptive Behavior Assessment System - seconda edizione (ABAS-II)	Quando clinicamente indicato

capacità di muoversi nel sistema sanitario. Poiché è raccomandato un trattamento a vita, la copertura degli alimenti medici da parte di terzi paganti è essenziale.

I protocolli stabiliti per il trasferimento ai centri di trattamento per adulti in altre malattie riducono efficacemente la morbilità ed è disponibile un kit di strumenti dedicati al passaggio all'età adulta rivolto ai soggetti con deficit di PAH (<http://newenglandconsortium.org/toolkit/>). Il passaggio all'età adulta dovrebbe essere un processo progressivo che inizia nell'infanzia e termina nella prima età adulta permettendo un trasferimento graduale di responsabilità ai pazienti e favorendo lo sviluppo dell'autonomia.<sup>93</sup> La creazione di centri di trattamento di transizione o per giovani adulti, che dispongano di medici e pediatri, potrebbe essere di aiuto in questo processo.<sup>94,95</sup> Durante il passaggio all'età adulta si devono illustrare alle donne le problematiche relative alla gravidanza, che andranno discusse prima dell'adolescenza e riesaminate ogni anno. Senza un'assistenza efficace durante la transizione, molti dei vantaggi ottenuti con un trattamento precoce del deficit di PAH potrebbero andare persi.

#### PUNTI CHIAVE

- I centri di trattamento per adulti sono ottimali per i pazienti più grandi ma in molte aree geografiche non sono disponibili.
- I programmi di transizione per gli adolescenti con deficit di PAH dovrebbero favorire l'indipendenza.

#### RACCOMANDAZIONI

- Il trattamento a vita richiede un'assicurazione sanitaria che copra i farmaci e gli alimenti medici indipendentemente dall'età.

#### ORIENTAMENTI FUTURI

Essendo uno degli errori congeniti del metabolismo studiati più a lungo, il deficit di PAH serve da paradigma per la gestione di condizioni simili grazie agli enormi progressi ottenuti nella conoscenza di questo disturbo e del suo trattamento negli ultimi decenni. I neonati asintomatici oggi vengono diagnosticati e trattati efficacemente e le modalità di trattamento si stanno ampliando per includere gli interventi farmacologici. Moltissimi bambini sono inoltre passati all'età adulta, al mondo del lavoro e si sono creati una famiglia. Tuttavia, poiché la coorte iniziale di adulti trattati sta raggiungendo solo ora i 50 anni di età, rimane molto da imparare

sul deficit di PAH negli individui in età più avanzata.

Oggi si riconosce che il deficit di PAH presenta un ampio spettro di gravità e dipende da più fattori contributivi che ne determinano l'esito finale. Questo "cambiamento di paradigma" nel nostro modo di vedere le malattie genetiche e il loro trattamento ha avuto inizio con il deficit di PAH, ma il viaggio è tutt'altro che finito.<sup>96</sup> Per il futuro sono necessari strumenti e strategie più accurati per ottimizzare le cure del singolo e migliorare gli esiti a lungo termine. Sono necessari anche biomarcatori migliori per monitorare la terapia e prevedere l'esito. Le terapie attuali e future devono essere valutate non solo per la loro capacità di ridurre la PHE ma anche per gli effetti di miglioramento della qualità della vita degli individui colpiti e delle loro famiglie. Sono necessari ulteriori studi sul trattamento dei soggetti con deficit di PAH all'estremità più lieve dello spettro di gravità, per definire i rischi dei livelli ematici di PHE nell'intervallo 360-600  $\mu\text{mol/l}$ . È essenziale che medici, ricercatori, compagnie assicurative e agenzie regolatorie riconoscano le problematiche specifiche dello studio di nuove terapie per i disturbi rari, come il deficit di PAH, e sviluppino nuovi metodi per valutare questi interventi. Un approfondimento della conoscenza delle correlazioni genotipo-fenotipo e dei modificatori del deficit di PAH permetterà la personalizzazione della terapia. Nuove terapie, tra cui quella genica e il trapianto di epatociti, hanno mostrato una certa efficacia nel corso di studi sugli animali o studi limitati sull'uomo, ma è necessario svilupparle ulteriormente e convalidarne l'uso clinico di routine. È probabile che la terapia di associazione che comprende regime alimentare e prodotti farmacologici diventerà la norma per il deficit di PAH. Il livello ematico di PHE è il parametro "gold standard" attuale per il monitoraggio del trattamento ma è lontano dall'organo primario di interesse (il cervello). Un monitoraggio point-of-care in tempo reale della PHE offrirebbe una maggiore opportunità di coinvolgere i pazienti nella propria cura. Si deve mirare a conoscere meglio il meccanismo di neurotossicità dei livelli elevati di PHE. Sono necessari dati sul controllo ottimale per la prevenzione di conseguenze indesiderate nell'età adulta. L'intervallo target della PHE di <360  $\mu\text{mol/l}$  nell'adolescenza e nell'età adulta deve essere ulteriormente convalidato con la raccolta continua di dati clinici e relativi agli esiti dei pazienti nel lungo periodo.

**MATERIALE SUPPLEMENTARE**

Alla versione on-line dell'articolo, all'indirizzo <http://www.nature.com/gim>, è collegato del materiale supplementare.

**RINGRAZIAMENTI**

Il gruppo di lavoro della linea guida desidera ringraziare il Dott. Paul Coates e Kathryn Camp dell'Office of Dietary Supplements del National Institutes of Health e l'American College of Medical Genetics and Genomics per il supporto logistico.

**DICHIARAZIONE SUI CONFLITTI DI INTERESSE**

J.V., H.C.A., J.M. e B.K.B. hanno partecipato e hanno ricevuto finanziamenti per studi clinici relativi al deficit di PAH. H.C.A. è un membro del comitato consultivo del registro dei pazienti post-marketing PKUDOS (PKU Demographics, Outcomes and Safety) per la sapropterina. B.K.B. è un consulente e un membro del comitato consultivo di BioMarin Pharmaceuticals. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. e S.A.B. non hanno conflitti di interesse da dichiarare rispetto a questa linea guida.

**BIBLIOGRAFIA**

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle: Seattle, WA, 2000:1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th ed.* McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindgren M, Krishnaswami S, Fonnbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU). Comparative Effectiveness Review No. 56.* AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual.* Oxford Press: New York, NY; 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:S2–S9.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases.* Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice—comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevora M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:1:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria.* 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.
- Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
- Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. 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. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
- Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975–981.
- Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.

38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732–738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71:233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stermerdink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388–392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99 (suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458–468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.
84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.

90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

## **Materiale supplementare on-line**

### **METODI E PROCESSO**

L'analisi delle evidenze per questa linea guida ha tenuto conto di due processi di esame dettagliati condotti in passato. Il primo era una conferenza di consenso del National Institutes of Health (NIH) tenutasi nel 2000.<sup>1</sup> In occasione di questa conferenza è stata condotta una ricerca strategica nella letteratura utilizzando il database MEDLINE e includendo le pubblicazioni da gennaio 1980 a luglio 2000 compreso. Sono stati esaminati 3.394 articoli e cinque domande principali (Tabella 1). Il secondo esame è stato effettuato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in preparazione a una conferenza più recente del NIH (3/2012).<sup>8</sup> Per quanto riguarda l'esame eseguito dall'AHRQ, è stata condotta un ricerca completa nella letteratura utilizzando fonti di dati tra cui MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology, il Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), la National Agricultural Library (AGRICOLA) e gli elenchi bibliografici degli studi inclusi. È stata presa in considerazione anche la "letteratura grigia". Sono stati inclusi gli studi pubblicati in lingua inglese prima dell'agosto 2011, escludendo tuttavia quelli condotti su meno di 10 individui, i casi clinici singoli e gli studi non pertinenti al trattamento del deficit di PAH o ai livelli di PHE e alle misure delle capacità cognitive (quoziente di intelligenza [QI] o domini principali della funzionalità esecutiva). Le domande principali poste dall'AHRQ sono in contrasto con quelle dell'esame del NIH riportate nella Tabella supplementare 1.

Per completare la rassegna della letteratura è stata condotta una ricerca di qualsiasi riferimento a PKU o fenilchetonuria negli articoli pubblicati su MEDLINE tra la data dell'esame più recente dell'AHRQ e la data dell'incontro del gruppo di lavoro

(9/2012). Sono stati reperiti altri 80 riferimenti bibliografici che sono stati esaminati dal gruppo di lavoro nel corso di interazioni di persona.

I membri del gruppo di lavoro per la linea guida erano auto-nominati e hanno trasmesso informazioni complete sui conflitti di interesse all'ufficio amministrativo dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Il gruppo di lavoro si è riunito in teleconferenza (a cadenza settimanale) per preparare la struttura della linea guida, esaminare i livelli di evidenze e formulare le raccomandazioni iniziali. Per redigere la linea guida finale, i membri del gruppo di lavoro si sono riuniti di persona per analizzare i documenti di entrambi gli esami delle evidenze condotti in passato e la letteratura più recente estratta in seguito all'esame eseguito dall'AHRQ. Per formulare le raccomandazioni, ciascuna componente della linea guida è stata discussa singolarmente ed è stata formulata una raccomandazione di consenso per le linee guida quando si è raggiunto l'accordo del 75% dei membri del gruppo di lavoro.

I livelli delle evidenze e i gradi delle raccomandazioni sono stati assegnati secondo la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>), un protocollo basato sulle evidenze per la valutazione della letteratura medica relativa alle terapie e agli studi clinici e per la classificazione delle raccomandazioni di trattamento in base a tale letteratura. Questo processo funziona bene per l'esame di studi su larga scala che valutano disturbi relativamente comuni, nei quali è disponibile una popolazione di pazienti sufficiente per la conduzione di studi randomizzati controllati con placebo (RCT). La metodologia SIGN non è utile quando si prendono in considerazione disturbi rari e ultra-rari come gli errori congeniti del metabolismo (tra cui il deficit di PAH) a causa del numero insufficiente di pazienti e delle difficoltà etiche legate agli RCT.<sup>9</sup>

Fatta eccezione per l'uso della sapropterina (per la quale il livello di evidenza è 1 ed è stato possibile assegnare un grado A di raccomandazione SIGN), le evidenze disponibili sono prevalentemente di livello 3 o 4 e tutte le raccomandazioni sono di grado C o D. In considerazione dell'utilità limitata di un sistema di classificazione così sbilanciato per le nostre finalità, nel resto di questo documento non si darà ulteriore importanza a questi gradi.

**Tabella supplementare 1. Confronto tra le domande principali per le analisi della letteratura**

<p align="center"><b>Conferenza di consenso del NIH del 2000<sup>1</sup></b></p>	<p align="center"><b>Esame dell'AHRQ del 2012<sup>8</sup></b></p>
<p>1a. Quali sono l'incidenza e la prevalenza del deficit di PAH e delle altre forme di iperfenilalaninemia? 1b. Cosa si sa della variabilità genetica e clinica?</p>	<p>Introduzione</p>
<p>2a. Quali strategie di screening neonatale sono disponibili per la diagnosi? 2b. Qual è l'efficacia di queste strategie? 2c. Quali risparmi sui costi si ottengono con lo screening e il trattamento?</p>	<p>1a. Qual è l'evidenza che livelli specifici di PHE siano ottimali per ridurre al minimo o evitare la compromissione cognitiva nei soggetti con deficit di PAH? 1b. Qual è l'evidenza che livelli target diversi di PHE siano appropriati per ridurre al minimo o evitare la compromissione cognitiva in fasce d'età differenti?</p>
<p>3a. Quali regimi di trattamento vengono utilizzati per prevenire le conseguenze avverse del deficit di PAH? 3b. Cosa si sa in generale dell'efficacia di queste strategie di trattamento e di gestione? 3c. Cosa si sa dell'impatto sull'efficacia di variabili quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• momento di inizio della terapia basata sulla nutrizione medica;</li> <li>• livelli di PHE a diverse età;</li> <li>• metodi per intensificare l'aderenza al regime alimentare;</li> <li>• durata della gestione basata sul regime alimentare; e</li> <li>• regimi alimentari per le donne in età fertile e gli altri adulti?</li> </ul>	<p>2. Qual è l'efficacia comparativa tra l'associazione di integrazione con sapropterina e intervento sul regime alimentare e il solo intervento sul regime alimentare per quanto riguarda questi esiti?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Misure della capacità cognitiva (compresa la funzionalità esecutiva)?</li> <li>• Qualità della vita?</li> <li>• Stato nutrizionale?</li> </ul> <p>3. Qual è l'efficacia comparativa tra l'associazione di BH<sub>4</sub> e intervento sul regime alimentare e il solo intervento sul regime alimentare nelle donne in gravidanza affette da PKU in termini di influenza sugli esiti nei loro neonati, compresa la prevenzione della compromissione neurologica, della microcefalia e dei difetti cardiaci?</p>
<p>In base a queste informazioni: 4a. Quali sono le strategie raccomandate per uno screening neonatale e una diagnosi ottimali? 4b. Quali sono le strategie raccomandate per la gestione cronica e il follow-up del deficit di PAH?</p>	<p>4a. Qual è l'efficacia comparativa tra l'associazione di LNAA e intervento sul regime alimentare e il solo intervento sul regime alimentare per quanto riguarda questi esiti?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Misure della capacità cognitiva (compresa la funzionalità esecutiva)?</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualità della vita?</li> <li>• Stato nutrizionale?</li> </ul> <p>4b. In che modo differisce l'efficacia comparativa nei seguenti sottogruppi con deficit di PAH?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonati</li> <li>• Bambini da 2 a 12 anni di età</li> <li>• Adolescenti da 13 a 21 anni di età</li> <li>• Adulti &gt;21 anni di età</li> </ul>
	<p>5. Qual è l'efficacia comparativa tra l'associazione di LNAA e intervento sul regime alimentare e il solo intervento sul regime alimentare nelle donne in gravidanza con deficit di PAH per quanto riguarda i seguenti esiti nei loro neonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prevenzione della compromissione neurologica</li> <li>• microcefalia</li> <li>• difetti cardiaci?</li> </ul>
	<p>6. Quali sono gli aspetti negativi, compresi gli eventi avversi, associati all'uso di BH<sub>4</sub> o LNAA nei soggetti con deficit di PAH?</p>
	<p>7. Quali sono le evidenze di efficacia dell'aggiunta di sapropterina o LNAA all'intervento sul regime alimentare per influire sugli esiti in vari sottogruppi di pazienti?</p>