

OLTRE LA DIAGNOSI

**La generazione dello screening neonatale:
una nuova sfida per il Servizio Sanitario Nazionale**

Sommario

Premessa	3
Le priorità strategiche	4
Le direttrici di sviluppo del sistema	5
1. Garantire la continuità della presa in carico lungo tutto l'arco della vita	5
2. Multidisciplinarietà come modello assistenziale	7
3. Equità di accesso e superamento delle disuguaglianze territoriali	8
4. Centralità della persona e della famiglia	8
5. Competenze, innovazione e sostenibilità del sistema	9
Dal consenso all'azione: un impegno condiviso per il futuro della presa in carico	10

Premessa

Negli ultimi decenni la **fenilchetonuria (PKU)** e le altre malattie metaboliche ereditarie hanno beneficiato di straordinari progressi sul piano diagnostico, terapeutico e organizzativo. Tra questi, l'introduzione dello **Screening Neonatale Esteso (SNE)** rappresenta uno dei maggiori successi della sanità pubblica italiana, poiché ha consentito di identificare precocemente numerose patologie rare e di modificarne in modo sostanziale la storia naturale.

Grazie alla diagnosi tempestiva e alla disponibilità di percorsi di cura sempre più efficaci, una generazione di bambini che in passato avrebbe affrontato gravi conseguenze cliniche raggiunge oggi l'età adulta con aspettative di vita, livelli di autonomia e prospettive di partecipazione sociale profondamente diversi rispetto al passato. Tale cambiamento è uno dei risultati più significativi del Servizio Sanitario Nazionale, ma apre al tempo stesso una nuova sfida: trasformare il successo dello screening neonatale in un modello di presa in carico capace di accompagnare la persona lungo tutto l'arco della vita.

L'evoluzione epidemiologica e clinica di queste patologie rende infatti necessario ripensare l'organizzazione dei servizi. La crescente popolazione adulta con PKU e malattie metaboliche ereditarie porta oggi all'attenzione del sistema sanitario bisogni che fino a pochi anni fa erano marginali: **la continuità assistenziale tra età pediatrica ed età adulta, la disponibilità di centri specialistici dedicati ai pazienti adulti, il rafforzamento delle équipe multidisciplinari, il supporto psicologico, l'equità di accesso ai percorsi di cura e la sostenibilità dei modelli organizzativi.**

In questo contesto, OMaR (Osservatorio Malattie Rare) ha promosso un percorso di confronto dedicato alla gestione della PKU e delle malattie metaboliche ereditarie, finalizzato a raccogliere evidenze, esperienze e proposte provenienti dai principali attori coinvolti nella diagnosi, nella presa in carico e nel supporto delle persone che convivono con queste patologie.

Il progetto si è sviluppato attraverso interviste individuali qualitative, raccolta di contributi scritti e la costituzione di un Working Group multidisciplinare che ha coinvolto clinici, professionisti sanitari, rappresentanti delle associazioni di pazienti e rappresentanti delle istituzioni. Il confronto ha approfondito alcuni dei temi oggi più rilevanti per il futuro dell'assistenza: screening neonatale, organizzazione dei centri, transizione dall'età pediatrica all'età adulta, accesso ai percorsi di cura, formazione dei professionisti, salute psicologica, qualità di vita e sostenibilità del sistema.

Le raccomandazioni contenute nel presente Position Paper sono la **sintesi dei principali elementi emersi dal percorso di confronto**, integrate con la letteratura scientifica di riferimento, la normativa vigente e i principali documenti di indirizzo nazionali ed europei. **Il documento propone una visione condivisa dell'evoluzione della presa in carico delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie, individuando un insieme di raccomandazioni e alcune priorità strategiche sulle quali avviare un confronto con le istituzioni nazionali e regionali.**

L'obiettivo è offrire alle istituzioni, ai decisori politici e agli operatori sanitari una base di lavoro condivisa per rafforzare la continuità della presa in carico, ridurre le disuguaglianze territoriali e garantire una risposta sempre più adeguata ai bisogni delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie e delle loro famiglie.

LE PRIORITÀ STRATEGICHE

Le raccomandazioni contenute nel presente Position Paper delineano una visione complessiva per l'evoluzione della presa in carico delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie. **La loro piena attuazione richiederà un percorso progressivo, fondato sulla collaborazione tra istituzioni nazionali e regionali, società scientifiche, professionisti sanitari e associazioni di pazienti.**

Consapevole della complessità dei cambiamenti proposti e delle differenti competenze istituzionali coinvolte, il Working Group individua alcuni ambiti sui quali concentrare prioritariamente il confronto con i decisori pubblici, senza che questo riduca l'importanza dell'insieme delle raccomandazioni contenute nel documento.

Priorità di breve periodo (12-24 mesi)

1. Rendere strutturale la transizione dall'età pediatrica all'età adulta

La continuità assistenziale è oggi la principale sfida organizzativa posta dall'evoluzione delle malattie metaboliche ereditarie. È necessario definire percorsi di transizione formalizzati, condivisi tra i centri pediatrici e quelli dell'adulto, capaci di prevenire la perdita del follow-up e garantire la continuità terapeutica. La crescente popolazione adulta richiede modelli organizzativi dedicati, équipe multidisciplinari stabili e criteri condivisi per l'organizzazione dei centri di riferimento. Lo sviluppo di una rete specialistica rappresenta un passaggio essenziale per garantire qualità assistenziale ed equità nell'accesso alle cure.

2. Ridurre le disomogeneità territoriali nell'accesso alla cura

Le opportunità di cura non devono dipendere dalla Regione di residenza. Uniformare l'accesso agli alimenti a fini medici speciali, alle prestazioni specialistiche e alle terapie innovative è una priorità per assicurare livelli omogenei di assistenza su tutto il territorio nazionale.

L'erogazione delle terapie sul territorio nazionale non avviene in modo uniforme. Tale eterogeneità regionale non è necessariamente riconducibile a una diversa attenzione nei confronti del paziente, ma riflette **differenti assetti organizzativi, dimensioni territoriali, disponibilità di personale, caratteristiche epidemiologiche, risorse economiche e modalità di gestione amministrativa dei sistemi sanitari regionali.** Se da un lato le Regioni con reti assistenziali più snelle possono garantire un accesso più rapido alle terapie, dall'altro quelle più estese o organizzativamente più complesse possono incontrare maggiori difficoltà di coordinamento.

Quando queste differenze determinano ritardi **nell'avvio del trattamento, difficoltà nei trasferimenti, mobilità sanitaria non necessaria o discontinuità nella dispensazione, l'eterogeneità si traduce in una disuguaglianza nell'accesso alle cure.** Per questo motivo, è necessario **definire un nucleo minimo di procedure condivise** che assicurino **criteri, tempi e responsabilità uniformi** nei principali passaggi del percorso terapeutico, con particolare riferimento alla gestione dei trasferimenti tra ASL, Regioni o centri prescrittori, al coordinamento tra centro prescrittore e farmacia ospedaliera, alla dispensazione di prossimità e all'attivazione e al monitoraggio della home therapy.

LE DIRETTRICI DI SVILUPPO DEL SISTEMA

Parallelamente alle priorità individuate per il breve periodo, il Working Group ritiene necessario **promuovere un'evoluzione complessiva del sistema di presa in carico.** Tale evoluzione si fonda su cinque direttrici strategiche, che rappresentano il quadro di riferimento dell'intero documento:

- Garantire la continuità della presa in carico lungo tutto l'arco della vita.
- Rafforzare le competenze e le équipes multidisciplinari.
- Ridurre le disuguaglianze territoriali.
- Mettere la persona e la famiglia al centro della cura.
- Investire nella formazione e nella sostenibilità del sistema.

1. Garantire la continuità della presa in carico lungo tutto l'arco della vita

Lo screening neonatale ha trasformato la storia naturale della PKU e delle altre malattie metaboliche ereditarie, consentendo a un numero crescente di persone di raggiungere l'età adulta con aspettative di vita e prospettive di partecipazione sociale impensabili fino a pochi decenni fa. Oggi, tuttavia, **il successo della diagnosi precoce deve essere accompagnato da un'evoluzione dell'organizzazione sanitaria, affinché la presa in carico non si interrompa con il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta.**

La continuità assistenziale rappresenta, infatti, una delle principali sfide organizzative per il Servizio Sanitario Nazionale. Persistono **differenze territoriali nell'organizzazione dei percorsi, nella disponibilità di centri dedicati ai pazienti adulti e nella presenza di modelli strutturati di transizione**. In assenza di un'organizzazione omogenea, il rischio è quello della perdita del follow-up, della frammentazione dell'assistenza e di un progressivo peggioramento degli esiti clinici e della qualità di vita.

Per rispondere a questa evoluzione epidemiologica è necessario **rafforzare la rete assistenziale dedicata alle malattie metaboliche ereditarie**, sviluppando modelli organizzativi che garantiscano continuità delle cure, prossimità, multidisciplinarietà ed equità di accesso su tutto il territorio nazionale.

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP

Il Working Group ritiene prioritario:

- **definire una cornice nazionale** per l'organizzazione dei centri dedicati ai pazienti adulti, **complementare a quella già prevista per lo screening neonatale e per i centri pediatrici**, demandando alle Regioni il riconoscimento dei centri sulla base di criteri condivisi nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni;
- **individuare requisiti minimi nazionali** per i centri dell'adulto, comprensivi di personale dedicato, collegamento con laboratori specialistici, percorsi per la gestione delle emergenze metaboliche e presa in carico multidisciplinare dell'intero spettro delle malattie metaboliche ereditarie. **La definizione dei requisiti dovrebbe assumere come riferimento tecnico-scientifico il Position Statement congiunto SIMMESN–MetabERN** (Sechi et al., 2024);
- **rendere strutturali i percorsi di transizione** dall'età pediatrica a quella adulta attraverso protocolli condivisi tra i centri, visite congiunte tra équipe pediatriche e dell'adulto, documentazione clinica interoperabile, indicatori di monitoraggio degli esiti e coinvolgimento del medico di medicina generale quale elemento di continuità assistenziale;
- **definire obiettivi minimi di monitoraggio sul mantenimento dei pazienti al follow-up**, individuando indicatori condivisi che consentano di rilevare coloro che interrompono o riducono significativamente i controlli programmati, con particolare attenzione alla fase di transizione e all'età adulta, e prevedendo procedure strutturate di richiamo e riaggancio al centro di riferimento;
- **promuovere modelli organizzativi di prossimità**, coerenti con la normativa nazionale sulle malattie rare e adattabili alle differenti realtà regionali, evitando modelli uniformi che non tengano conto della bassa prevalenza e dell'elevata complessità di queste patologie;
- **garantire sistemi strutturati di reperibilità specialistica**, anche attraverso strumenti di telemedicina, per assicurare una gestione tempestiva delle emergenze metaboliche e un supporto continuativo ai professionisti coinvolti nella presa in carico.

- **promuovere un percorso progressivo di responsabilizzazione del paziente**, con educazione terapeutica come elemento strutturale della presa in carico, in particolare nell'adolescenza, per una gestione autonoma di dieta e terapia, controlli clinici, vita fuori casa, studio/lavoro, salute riproduttiva e capacità di orientarsi nel sistema sanitario.

La costruzione di una rete assistenziale realmente continua è il presupposto per garantire che i benefici ottenuti grazie allo screening neonatale possano tradursi in migliori esiti di salute lungo tutto l'arco della vita, evitando che il raggiungimento dell'età adulta coincida con una riduzione della qualità dell'assistenza.

2. Multidisciplinarietà come modello assistenziale

La gestione della PKU e delle altre malattie metaboliche ereditarie richiede **competenze cliniche, nutrizionali, psicologiche e organizzative che non possono essere garantite da una singola figura professionale**. L'evoluzione delle conoscenze scientifiche e l'aumento della popolazione adulta rendono sempre più necessario un modello di presa in carico multidisciplinare, capace di accompagnare la persona nelle diverse fasi della vita e di rispondere alla complessità dei suoi bisogni.

Oggi la composizione delle équipes e le modalità organizzative dei centri sono ancora eterogenee sul territorio nazionale. **In molti contesti alcune figure professionali fondamentali sono assenti o disponibili solo parzialmente, con conseguenze sulla qualità della presa in carico e sulla continuità assistenziale.**

Il Working Group ritiene che la **multidisciplinarietà** debba rappresentare uno **standard organizzativo** dei centri dedicati alle malattie metaboliche ereditarie e non un elemento accessorio, affinché ogni persona possa beneficiare di un percorso realmente personalizzato.

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP

Il Working Group ritiene prioritario:

- riconoscere formalmente il ruolo delle équipes multidisciplinari nei modelli organizzativi dedicati alle malattie metaboliche ereditarie;
- garantire la presenza stabile di dietisti, psicologi, infermieri e laboratoristi all'interno dei centri di riferimento;
- assicurare la presenza di almeno due figure mediche dedicate nei centri dell'adulto;
- stabilizzare i professionisti già formati e oggi sostenuti attraverso contratti temporanei;
- riconoscere il valore assistenziale delle attività svolte al di fuori della visita ambulatoriale, comprese le attività di monitoraggio, counselling e assistenza da remoto.

Una presa in carico multidisciplinare è il presupposto per garantire continuità, appropriatezza e personalizzazione delle cure, contribuendo a migliorare gli esiti clinici e la qualità di vita delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie.

3. Equità di accesso e superamento delle disuguaglianze territoriali

L'accesso alle cure rappresenta uno dei principi fondanti del Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, per le persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie **persistono differenze significative tra le diverse Regioni nell'organizzazione dei servizi, nell'accesso agli alimenti a fini medici speciali, ai percorsi assistenziali e alle innovazioni terapeutiche.**

Tali disomogeneità determinano condizioni di iniquità che incidono sulla qualità della presa in carico e possono costringere pazienti e famiglie a ricorrere alla mobilità sanitaria o a sostenere oneri organizzativi ed economici aggiuntivi.

Il Working Group sottolinea l'importanza di promuovere un progressivo allineamento dei modelli organizzativi regionali, nel rispetto delle competenze delle singole amministrazioni, affinché il diritto alla cura non dipenda dal luogo di residenza.

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP

Il Working Group ritiene prioritario:

- istituire un **Registro Nazionale** delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie, integrato con i registri regionali esistenti;
- uniformare e informatizzare le procedure di prescrizione e distribuzione degli alimenti a fini medici speciali, garantendo il monitoraggio e la tutela del percorso nel tempo attraverso le istituzioni competenti preposte;
- aggiornare i tetti di spesa regionali per gli alimenti a proteici, adeguandoli all'evoluzione dei costi reali;
- assicurare che le terapie farmacologiche autorizzate e rimborsate siano rese disponibili in modo uniforme e tempestivo su tutto il territorio nazionale, evitando ritardi o disuguaglianze nell'accesso legati ai diversi modelli organizzativi regionali.

Ridurre le disuguaglianze territoriali significa garantire pari opportunità di cura e contribuire alla sostenibilità complessiva del sistema, evitando duplicazioni, ritardi assistenziali e mobilità sanitaria evitabile.

4. Centralità della persona e della famiglia

La PKU e le altre malattie metaboliche ereditarie accompagnano la persona lungo tutto l'arco della vita e influenzano **aspetti che vanno ben oltre la gestione clinica della malattia.** Alimentazione, scuola, lavoro, relazioni sociali, progettualità familiare e benessere psicologico rappresentano dimensioni strettamente intrecciate con il percorso terapeutico.

Per questo motivo **la qualità della presa in carico non può essere valutata esclusivamente sulla base degli esiti clinici, ma deve considerare anche la qualità di vita, l'autonomia della persona e il supporto offerto alla famiglia e ai caregiver.**

Il Working Group reputa che la persona debba essere protagonista del proprio percorso di cura, attraverso modelli organizzativi che favoriscano partecipazione, informazione ed empowerment.

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP

Il Working Group ritiene prioritario:

- sviluppare percorsi che favoriscano autonomia, inclusione sociale e qualità di vita;
- garantire la presenza stabile di uno **psicologo dedicato** all'interno dei team multidisciplinari, anche nei centri dell'adulto;
- assicurare il supporto psicologico fin dal momento della comunicazione della diagnosi;
- sviluppare percorsi formativi specialistici per psicologi che operano nelle malattie metaboliche ereditarie anche a livello territoriale;
- **riconoscere il ruolo e il carico assistenziale dei caregiver** all'interno dei percorsi di cura;
- promuovere programmi di psicoeducazione rivolti a pazienti e famiglie.

Mettere la persona al centro significa riconoscere che la qualità dell'assistenza dipende dalla capacità del sistema di accompagnare il paziente e la sua famiglia nelle diverse fasi della vita, integrando dimensione clinica, psicologica e sociale.

5. Competenze, innovazione e sostenibilità del sistema

L'evoluzione della PKU e delle altre malattie metaboliche ereditarie dimostra come investire nella diagnosi precoce e nella presa in carico specialistica produca benefici in termini di salute, autonomia e partecipazione sociale. Per consolidare questi risultati è necessario **accompagnare l'evoluzione del sistema con adeguati investimenti nelle competenze professionali, nella programmazione sanitaria e nella raccolta di dati**.

La sostenibilità non dipende esclusivamente dalle risorse economiche disponibili, ma anche dalla capacità di organizzare servizi appropriati, monitorarne gli esiti e programmare lo sviluppo della rete assistenziale sulla base di evidenze scientifiche.

Il Working Group evidenzia quanto formazione, ricerca, innovazione organizzativa e monitoraggio rappresentino elementi indispensabili per garantire la qualità e la sostenibilità futura della presa in carico.

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP

Il Working Group ritiene prioritario:

- sviluppare percorsi universitari e post-universitari dedicati alle malattie metaboliche ereditarie per medici, dietisti, psicologi, infermieri e laboratoriisti;

- rafforzare i programmi nazionali di formazione continua;
- **aggiornare il Nomenclatore Tariffario Nazionale** includendo le prestazioni dietetico-nutrizionali, il counselling nutrizionale e l'educazione terapeutica;
- riconoscere formalmente il ruolo clinico e di ricerca svolto dai medici metabolisti;
- estendere la formazione sulle malattie metaboliche ai professionisti del pronto soccorso e della medicina territoriale.

Investire nelle competenze e nella programmazione significa garantire che il successo dello screening neonatale possa tradursi in un sistema assistenziale capace di rispondere, anche nei prossimi decenni, ai bisogni di una popolazione in continua evoluzione.

DAL CONSENSO ALL'AZIONE: UN IMPEGNO CONDIVISO PER IL FUTURO DELLA PRESA IN CARICO

Le raccomandazioni contenute nel presente Position Paper sono il risultato di un percorso di confronto che ha coinvolto professionisti sanitari, società scientifiche, associazioni di pazienti e rappresentanti delle istituzioni, con **l'obiettivo di costruire una visione condivisa per il futuro della presa in carico delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie.**

Il Working Group è consapevole che la loro attuazione richiederà un percorso progressivo e il coinvolgimento dei diversi livelli istituzionali. Per questo motivo auspica che il presente documento possa rappresentare il **punto di partenza di un confronto strutturato anche con il Ministero della Salute**, finalizzato a individuare le modalità più efficaci per tradurre le raccomandazioni in interventi concreti.

In particolare, il Working Group invita il Ministero della Salute a promuovere **un tavolo permanente di confronto che coinvolga istituzioni nazionali e regionali, società scientifiche, professionisti sanitari e associazioni di pazienti, con l'obiettivo di accompagnare l'evoluzione della presa in carico delle persone con PKU e malattie metaboliche ereditarie.**

Un luogo stabile di dialogo consentirebbe di condividere le priorità di intervento, monitorare l'attuazione delle raccomandazioni, favorire la diffusione delle buone pratiche e affrontare in modo partecipato le criticità emergenti, nel rispetto delle competenze dei diversi soggetti coinvolti.

Il successo dello screening neonatale ha dimostrato che una visione condivisa tra istituzioni, comunità scientifica e associazioni può cambiare la storia naturale di queste patologie. Oggi è necessario compiere un ulteriore passo avanti: **costruire insieme un modello organizzativo capace di accompagnare le persone lungo tutto l'arco della vita**, garantendo continuità assistenziale, equità di accesso e qualità delle cure.

II GRUPPO DI LAVORO

Rappresentanti delle istituzioni

Sen. Elisa Pirro

Commissione V "Programmazione Economica, Bilancio", Senato della Repubblica

On. Ilenia Malavasi

Commissione XII "Affari Sociali", Camera dei Deputati

Esperti clinici e professionisti sanitari

Margherita Ruoppolo

Presidente SIMMESN – Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale

Alice Dianin

Vicepresidente SIMMESN – Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale

Andrea Pession

Past President SIMMESN – Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale

Maria Alice Donati

Già Direttore della S.O.C. Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie e Screening Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Maria Teresa Carbone

Pediatra, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

Chiara Cazzorla

U.O.C. Malattie Metaboliche Ereditarie, U.O.C. Psicologia, Azienda Ospedale Università di Padova

Rappresentanti delle associazioni di pazienti

Manuela Vaccarotto

AISMM APS – Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie

Niko Costantino

Cometa A.S.M.M.E. ODV – Associazione Studio Malattie Metaboliche Ereditarie

Porzianna Calianno

A.ME.GE.P. Domenico Campanella ODV – Associazione Malattie Metaboliche e Genetiche Puglia

Francesca Nobile

IRIS Associazione Siciliana M.E.M. Rare ODV

Simonetta Menchetti

A.M.Me.C. ODV – Associazione Malattie Metaboliche Congenite

Giustina Chiantese

APE – Associazione PKU APS

Simone Dalmonte

Cometa Emilia-Romagna ODV – Associazione Malattie Metaboliche Ereditarie

Coordinamento dei lavori

Ilaria Vacca

Caporedattrice OMaR – Osservatorio Malattie Rare

Roberta Venturi

Responsabile relazioni istituzionali OMaR – Osservatorio Malattie Rare

Segreteria organizzativa e supporto redazionale

OMaR – Osservatorio Malattie Rare

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Documenti normativi e istituzionali

1. Italia. **Legge 19 agosto 2016, n. 167. Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie.** Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 203, 31 agosto 2016.
2. Ministero della Salute. **Piano Nazionale Malattie Rare 2023–2026.** Roma: Ministero della Salute; 2023.
3. Council of the European Union. **Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02).** Off J Eur Union. 2009;C151:7–10.
4. World Health Organization. **Framework on integrated, people-centred health services: report by the Secretariat.** Geneva: World Health Organization; 2016. Document A69/39.
5. Rodwell C, Aymé S. **Rare disease policies to improve care for patients in Europe.** Biochim Biophys Acta. 2015;1852(10 Pt B):2329–35. doi:10.1016/j.bbadis.2015.02.008.
6. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. **National plans and strategies on rare diseases in Europe.** Adv Exp Med Biol. 2010;686:475–91. doi:10.1007/978-90-481-9485-8_26.

Malattie metaboliche ereditarie e presa in carico dell'adulto

7. Sechi A, Urban ML, Murphy E, Pession A, Scarpa M; SIMMESN Adult Metabolic Working Group and MetabERN. **Towards needed improvements in inherited metabolic medicine in adulthood: the SIMMESN adult metabolic working group and MetabERN Joint Position Statement.** Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2024;34(11):2440–5. doi:10.1016/j.numecd.2024.07.017.
8. Stepien KM, Kieć-Wilk B, Lampe C, Tangeraas T, Cefalo G, Belmatoug N, et al. **Challenges in transition from childhood to adulthood care in rare metabolic diseases: results from the first multi-center European survey.** Front Med. 2021;8:652358. doi:10.3389/fmed.2021.652358.
9. Biasucci G, Brodosi L, Bettocchi I, Noto D, Pochiero F, Urban ML, Burlina A. **The management of transitional care of patients affected by phenylketonuria in Italy: review and expert opinion.** Mol Genet Metab. 2022;136(2):94–100. doi:10.1016/j.ymgme.2022.04.004.
10. Burton BK, Hermida Á, Bélanger-Quintana A, Bell H, Bjoraker KJ, Christ SE, et al. **Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: development of international consensus recommendations using a modified Delphi approach.** Mol Genet Metab. 2022;137(1–2):114–26. doi:10.1016/j.ymgme.2022.07.012.

Linee guida e riferimenti clinici sulla PKU

11. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. **The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment.** Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162. doi:10.1186/s13023-017-0685-2.
12. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. **Phenylketonuria.** Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):36. doi:10.1038/s41572-021-00267-0.
13. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. **Phenylketonuria.** Lancet. 2010;376(9750):1417–27. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0.

14. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. **Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline**. Genet Med. 2014;16(2):188–200. doi:10.1038/gim.2013.157.
15. Smith WE, Berry SA, Bloom K, Brown C, Burton BK, Demarest OM, et al. **Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: a 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics**. Genet Med. 2025;27(1):101289. doi:10.1016/j.gim.2024.101289.
16. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. **PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines**. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):171. doi:10.1186/s13023-020-01391-y.

Qualità di vita, salute psicologica e carico assistenziale

17. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. **Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria-quality of life questionnaire**. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:59. doi:10.1186/s13023-015-0261-6.
18. Jahangiri Z, Rostampour N, Hovsepian S, Chegini R, Hashemipour M. **Quality of life in patients with phenylketonuria: a systematic review**. Adv Biomed Res. 2024;13:15. doi:10.4103/abr.abr_238_23.
19. Remor E, Gabe KM, Teruya KI, Schwartz IVD. **What is known about patients' quality of life with phenylketonuria and their caregivers? A scoping review**. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):402. doi:10.1186/s13023-024-03422-4.
20. 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(1):29–34. doi:10.1007/s10545-006-0433-6.
21. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. **Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria**. Dev Neuropsychol. 2016;41(4):245–60. doi:10.1080/87565641.2016.1243103.
22. MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JMT. **The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK**. Mol Genet Metab Rep. 2016;9:1–5. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.08.008.

Screening neonatale

23. Wilcken B. **Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit**. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 2:S205–10. doi:10.1007/s10545-010-9106-6.



Redatto dalle associazioni italiane di pazienti con PKU e malattie metaboliche ereditarie e dalla SIMMESN – Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, con il contributo delle Istituzioni

Con il contributo non condizionante di



