

*CUниверситà degli Studi di Napoli “Federico II”  
Scuola di Specializzazione in Pediatria  
Indirizzo di Pediatria Specialistica in  
Malattie Metaboliche Ereditarie*

1. Introduzione e finalità

Nell’ambito della Scuola di Specializzazione in Pediatria si offre la possibilità a quanti hanno completato un tronco comune orientato alla formazione del Medico-Pediatra di optare per il biennio di Pediatria Specialistica. In questo ambito sarà possibile acquisire competenze specifiche nel campo delle malattie metaboliche ereditarie.

**Premessa**

Sebbene le malattie metaboliche ereditarie (se considerate individualmente) siano malattie rare, nel complesso esse hanno una frequenza cumulativa significativa (circa 1: 2500-3000). La maggioranza di queste malattie si presenta in età pediatrica.

Le malattie metaboliche ereditarie richiedono conoscenze e competenze specifiche ed assistenza specializzata che deve essere erogata sotto forma di vari regimi (ricovero ordinario, day-hospital, ambulatorio). Molte di esse sono malattie croniche che richiedono continuità assistenziale, e spesso sono associate ad handicap fisici o neurologici. Nel complesso le malattie metaboliche ereditarie hanno un elevato impatto sui pazienti e sul sistema sanitario nazionale e rappresentano un campo importante della Pediatria

La rilevanza delle malattie metaboliche ereditarie per la formazione pediatrica si è ulteriormente accresciuta con l’approvazione della legge 167/2016 che ha identificato lo screening neonatale esteso (per circa 35-40 diverse malattie metaboliche ereditarie) come un livello essenziale di assistenza. Questa legge ha determinato un incremento del carico assistenziale per i centri di riferimento regionali e si è tradotta in un forte aumento della richiesta di figure esperte (pediatriche) e formate specificamente in questo campo.

In aggiunta, lo sviluppo delle conoscenze e la legislazione sui farmaci orfani hanno portato un considerevole sviluppo di terapie innovative per queste malattie (una volta considerate “orfane” e “neglette”). È sempre più forte la domanda di personale medico qualificato nelle malattie metaboliche ai fini della traduzione e dello sviluppo clinico di tali approcci terapeutici.

La formazione della figura professionale del pediatra esperto in malattie metaboliche ereditarie dovrà avvenire attraverso un percorso formativo della durata di 24 mesi, che fornisca le competenze necessarie per la cura di neonati, lattanti, bambini e adolescenti con tali patologie.

Al pediatra esperto in malattie metaboliche ereditarie è richiesta una vasta competenza sia in pediatria generale, che nella gestione dei pazienti metabolici, nella gestione delle procedure relative allo screening neonatale, e nella traduzione clinica di nuove terapie. Nella formazione del pediatra metabolista dovranno essere inoltre valorizzati gli aspetti psicosociali, quelli relativi alla gestione multidisciplinare dei pazienti, unito ad adeguate capacità relazionali e comunicative con i pazienti dalla prima infanzia fino all'adolescenza, con le loro famiglie o tutori, e con i diversi

operatori sanitari coinvolti nelle cure pediatriche. Tutti questi aspetti devono essere affrontati da una formazione specifica.

Nel corso del periodo formativo lo Specializzando dovrà acquisire crescenti responsabilità cliniche e capacità autonome nell'esecuzione di procedure diagnostiche e terapeutiche sulle malattie metaboliche ereditarie. Dovrà, inoltre, svolgere attività di ricerca clinica, (sperimentazioni cliniche) dimostrando di saper leggere e ricavare informazioni dalla letteratura medica esistente, assimilare nuove conoscenze e tecniche, raccogliere e analizzare dati, formulando quesiti clinici specifici e traducendo le conclusioni in lavori scientifici originali.

## 2. Obiettivi formativi

Gli obiettivi formativi del curriculum di malattie metaboliche ereditarie sono compresi in 4 macro-aree:

1. Conoscenza medica
2. Capacità e attitudini cliniche
3. Abilità tecnico-pratiche
4. Capacità scientifiche e didattiche

### 2.1. Conoscenza medica

I contenuti essenziali che dovranno essere acquisiti dallo Specializzando nel corso del periodo di formazione possono essere riassunti nelle seguenti aree:

- Conoscenza delle basi molecolari e biochimiche, e dei quadri di presentazione dei principali gruppi di malattie metaboliche ereditarie e delle diverse forme delle singole malattie. In particolare: difetti del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi, difetti del ciclo dell'urea, acidemie organiche, difetti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati e del metabolismo energetico, malattie mitocondriali, malattie da accumulo lisosomiale, principali difetti congeniti di glicosilazione, malattie perossisomiali, principali difetti della sintesi del colesterolo, difetti del metabolismo di purine e pirimidine.
- Valutazione della diagnosi differenziale nell'ambito dei gruppi di malattie su indicate.
- Diagnosi differenziale di alterazioni del metabolismo glicemico/insulinemico e delle alterazioni dell'equilibrio acido-base.
- Conoscenza delle diverse opzioni diagnostiche specifiche per malattie metaboliche ereditarie e dei principi metodologici su cui tali risorse sono basati.
- Basi teoriche ed utilizzo delle diverse opzioni diagnostiche molecolari.
- Approccio e gestione del paziente con malattia metabolica ereditaria in emergenza.

- 
- Gestione su lungo termine di pazienti con malattie metaboliche ereditarie mediante utilizzo di linee guida validate.
  - Principi di terapia dietetica per pazienti con malattia metabolica ereditaria.
  - Terapia farmacologica per pazienti con malattia metabolica ereditaria.
  - Conoscenza delle opzioni terapeutiche innovative del loro razionale. Ad esempio: terapia enzimatica sostitutiva, terapia genica, manipolazione farmacologica di pathways metabolici, terapie biologiche.
  - Lo screening neonatale esteso per le malattie metaboliche ereditarie. Legislazione, percorsi diagnostici, gestione dei pazienti.
  - La sperimentazione clinica per le malattie metaboliche ereditarie. Legislazione, procedure e processi necessari per l'impostazione di una sperimentazione clinica, valutazione dei risultati.
  - L'assistenza alle malattie rare, legislazione, certificazione.

## 2.2. Capacità e attitudini cliniche

Durante il periodo di formazione lo Specializzando dovrà acquisire:

1. ampia esperienza clinica con competenze specifiche sui principali gruppi di malattie metaboliche ereditarie.
2. Impostazione di un programma diagnostico per la conferma diagnostica di specifiche malattie o gruppi di malattie metaboliche ereditarie.
3. Appropriatezza nella richiesta di indagini di laboratorio e/o strumentali.
4. Capacità nella interpretazione dei risultati di tecniche diagnostiche di base.
5. Capacità specifiche nella interpretazione dei risultati di tecniche diagnostiche di II e III livello (acidi organici urinari, profilo acilcarnitine plasmatiche, profilo aminoacidi plasmatici, etc).
6. Capacità specifiche nella interpretazione dei risultati dello screening neonatale esteso per malattie metaboliche
7. Capacità specifiche nella interpretazione dei risultati di indagini molecolari. Consultazione di data base per l'interpretazione del significato di mutazioni.
8. Impostazione di un programma di monitoraggio e follow-up in accordo con linee guida validate.

9. Capacità di collaborazione con le figure di riferimento della medicina dell'adulto per essere in grado di avviare una transizione graduale del paziente adolescente allo specialista dell'adulto
10. Capacità di collaborazione e coordinamento con le figure di riferimento sul territorio e nei centri di I e II livello
11. Conoscenza degli aspetti amministrativi e organizzativi delle cure per le malattie metaboliche ereditarie
12. Esperienza di lavoro in un team multi-disciplinare, comprendente in particolare figure professionali quali infermiere, dietista e psicologo nonché gli specialisti d'organo
13. Capacità di partecipare sotto supervisione a sperimentazioni cliniche.

### 2.3. Abilità tecnico-pratiche

Si intende parte fondamentale del programma formativo in malattie metaboliche ereditarie l'acquisizione delle capacità tecnico-pratiche per l'esecuzione sotto supervisione) delle seguenti indagini strumentali, delle quali lo Specializzando dovrà conoscere i principi, le indicazioni, le controindicazioni, le possibili complicanze e le modalità d'interpretazione:

1. Esame clinico.
2. Ricerca di segni clinici specifici per malattie o gruppi di malattie metaboliche ereditarie.
3. Ricerca di segni strumentali specifici per malattie o gruppi di malattie metaboliche ereditarie.
4. capacità nell'esecuzione di tecniche diagnostiche elementari (glicemia e chetonemia capillare, emogasanalisi, striscio periferico).
5. Lettura e interpretazione di risultati di laboratorio.
6. Capacità nell'impostazione di test dinamici in vivo, test di provocazione.
7. Uso sensori glicemici e scarico dati.
8. Accesso a banche dati (analisi della letteratura, ricerca di linee guida, analisi del significato di mutazioni).
9. Espianto cutaneo per coltura di fibroblasti
10. Utilizzo di registri e piattaforme informatiche per malattie metaboliche ereditarie, quali:

- Registri specifici per singole malattie nazionali ed internazionali;
- Piattaforme informatiche per lo screening neonatale (in Regione Campania, Sinfonia);
- piattaforme informatiche per la prescrizione di farmaci specifici per malattie metaboliche ereditarie;
- Piattaforme informatiche per monitoraggio AIFA di terapie;
- Piattaforma informatica CPMS per discussione di casi clinici nell'ambito della rete MetabERN.

a. Attività professionalizzanti

- pazienti ambulatoriali: almeno 20 casi.
- impostazione dell'iter diagnostico di pazienti con possibili malattie metaboliche ereditarie: almeno 50.
- gestione in emergenza di pazienti con (sospetta) malattia metabolica ereditaria: almeno 5.
- impostazione dell'iter diagnostico per la conferma della diagnosi pazienti da screening malattie metaboliche ereditarie. Almeno 50.
- discussioni collegiali di casi clinici: almeno 50.
- Gestione di pazienti con malattie lisosomiali in terapia enzimatica sostitutiva: almeno 3
- Gestione in reparto di pazienti con malattie metaboliche ereditarie: almeno 15.
- Partecipazione a programmi di sperimentazioni clinica: 1.

2.5. Capacità scientifiche e didattiche

L'attività di ricerca è una parte essenziale del curriculum formativo e ogni Specializzando è incoraggiato a produrre lavori scientifici originali.

Nell'ambito dell'attività di ricerca sono inclusi:

- a. Lavori di ricerca pubblicati su riviste nazionali e internazionali
- b. Abstracts accettati a congressi scientifici nazionali o internazionali
- c. Applications per grant di ricerca

Il tutor dello Specializzando sarà coinvolto nella programmazione e sarà responsabile dell'appropriatezza dell'attività di ricerca svolta.

Per quanto riguarda le capacità didattiche, si richiede:

- a. Senior tutorship per gli specializzandi del primo triennio;

b. Presentazione mediante powerpoint di casi clinici;

3. Suddivisione delle diverse attività nell'ambito del biennio formativo

Al fine di raggiungere gli obiettivi fin qui descritti, lo Specializzando afferente al percorso formativo di malattie metaboliche ereditarie dovrà svolgere la propria attività presso tutte le Unità Operative inerenti la disciplina, secondo il seguente schema di massima:

- 6 mesi in reparto di pediatria generale;
- 6 mesi in reparto specializzato in malattie metaboliche;
- 4 mesi attività di ambulatorio, telemedicina e consulenze interne;
- 8 mesi di day hospital di malattie metaboliche e screening neonatale.

4. L'attivazione dell'indirizzo è resa sostenibile dalle risorse disponibili sia in termini di personale per l'attività formativa sia per l'ampia casistica di pazienti con malattie metaboliche ereditarie

Risorse in termini di personale:

- 1 professore ordinario;
- 1 Ricercatore tipo A;
- 1 dirigente medico a tempo pieno;
- 1 nutrizionista.

Casistica di pazienti con malattie metaboliche ereditarie seguiti presso il Dipartimento:

circa 550 con diagnosi di malattia metabolica accertata, dati continuamente aggiornati a causa dell'incremento di pazienti identificati allo screening neonatale esteso. A questi si aggiungono i "falsi positivi" riferiti alla nostra Unità nell'ambito dello screening.

Si sottolinea che la UOS di Malattie Metaboliche Pediatriche è stata identificata come centro clinico di riferimento lo screening neonatale esteso (DR 30 del 25/03/19), ed è membro dello European Reference Network for Metabolic Diseases (MetabERN).