

Università degli Studi di Napoli Federico II
Scuola di Specializzazione in Pediatria
Indirizzo Pediatria Specialistica
Immunologia

1. Introduzione

Nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Pediatria, a quanti hanno completato un tronco comune orientato alla formazione del Medico-Pediatra di tipo generalista, si offre la possibilità di acquisire competenze specifiche nel campo della Immunologia Pediatrica, usufruendo anche dello stretto rapporto esistente con i maggiori esperti in ambito clinico assistenziale e della ricerca applicata in ambito immunologico, grazie alla collaborazione con AIEOP/IPINET e il network Europeo sulle Immunodeficienze primitive (ESID).

2. Finalità

Il percorso formativo immunologico pediatrico vede quale scopo principale la preparazione di figure professionali che abbiano le competenze necessarie per svolgere attività diagnostica, terapeutica e di ricerca nell'ambito delle immunodeficienze primitive. In particolar modo, tale programma formativo ha lo scopo di fornire agli specialisti gli strumenti per l'identificazione del paziente con i sintomi di presentazione delle oltre 400 diverse forme di immunodeficienza primitiva (IDP), di fornire le conoscenze relative agli strumenti diagnostici indispensabili per il loro corretto inquadramento, di far acquisire consapevolezza delle problematiche connesse al trattamento delle differenti forme. Inoltre, tenuto conto della complessità crescente della disciplina, si ritiene necessaria l'acquisizione di capacità di network tra Centri di diverso livello, al fine di garantire l'appropriatezza della gestione del paziente affetto da IDP sul territorio regionale. Tenuto altresì conto dell'inscindibilità della attività clinica immunologica dalla componente sperimentale, funzionale a migliorare la qualità delle cure, è fortemente incoraggiata la formazione di figure professionali con competenza assistenziale, diagnostica e di ricerca in immunologia pediatrica in ambito strettamente accademico.

Il setting lavorativo dell'immunologo pediatra è rappresentato dall'unità di Immunologia pediatrica, indispensabile per garantire l'esistenza di tutte le tecnologie necessarie per la diagnosi e il trattamento delle IDP, e delle complicanze acute e croniche delle varie forme. Generalmente tale setting è rappresentato da un Dipartimento Universitario, in cui la ricerca è parte integrale dell'attività clinica e l'immunologo può godere di una stretta collaborazione interdisciplinare con esperti di altre sub-specialità.

3. Durata del programma

Il percorso formativo immunologico pediatrico è della durata di 2 anni 18 mesi. Tale durata è necessaria per l'acquisizione di conoscenze di base, sufficientemente approfondite, utili per la formazione di specialisti con competenze immunologiche in grado di gestire il paziente affetto da IDP sul territorio o in strutture di diverso livello di complessità assistenziale. Si raccomanda tuttavia un programma formativo continuo, che inizi sin dai primi anni della formazione specialistica per l'acquisizione di competenze tecniche, terapeutiche e organizzative indispensabili per la gestione di pazienti complessi affetti da IDP.

4. Caratteristiche dell'Immunologo pediatra e competenze specifiche

Le IDP rappresentano un gruppo molto ampio di malattie pediatriche, ancorché individualmente molto rare, causate da un difetto dei geni implicati nei normali meccanismi della risposta immunitaria; sono caratterizzate da abnorme suscettibilità alle infezioni e possono presentarsi con infezioni gravi e recidivanti nei primi mesi o anni di vita, oppure in

età successive con infezioni di minore gravità. A tutt'oggi sono state descritte oltre 400 forme nosograficamente distinte.

Le competenze specifiche dell'immunologo pediatra si estendono dall'acquisizione delle nozioni e abilità cliniche indispensabili per il riconoscimento e la diagnosi precoce delle IDP, mediante la conoscenza dei primi segni clinici di presentazione, che ne rappresentano quindi i campanelli di allarme, alla capacità di seguire un corretto iter diagnostico che possa in prima istanza confermare e indirizzare il sospetto diagnostico di immunodeficienza, e infine, alla gestione clinico terapeutica dei pazienti affetti da immunodeficienza con diagnosi effettuata presso un Centro specialistico di III livello.

I contenuti essenziali che dovranno essere acquisiti dallo Specializzando nel corso del percorso formativo, comprensivi delle basi epidemiologiche, molecolari e genetiche, diagnosi differenziale dei bambini con IDP o sospetta IDP possono essere riassunti in 5 macro-aree:

Conoscenze di base del sistema immune
Competenze cliniche, diagnostiche e tecniche
Competenze terapeutiche
Competenze organizzative
Attività di ricerca

4.1 *Conoscenze di base*

- 4.1.1 Principi di linfopoiesi fetale e dello sviluppo degli organi linfoidi;
- 4.1.2 Conoscenza dei principali meccanismi alla base dell'ontogenesi linfocitaria T, della linfopoiesi B, dello sviluppo e funzione dei linfociti NK in epoca post-natale;
- 4.1.3 Conoscenze su sviluppo, attivazione e funzione dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche;
- 4.1.4 Conoscenza delle modalità di ereditarietà delle principali forme di IDP.
- 4.1.5 Inquadramento del paziente con leucopenia, linfopenia, neutropenia, eosinofilia.
- 4.1.6 Genetica e patogenesi delle IDP:
 - IDP combinate, (SCID, CID, sindrome da Iper IgM); patogenesi della sindrome di Omenn;
 - IDP da difetti dei T linfociti con suscettibilità a infezioni da germi a invasività intracellulare;
 - IDP da difetti dei B linfociti o ID anticorpali con abnorme suscettibilità alle infezioni da agenti patogeni piogeni a invasività extracellulare (Agammaglobulinemia X-recessiva, XLA; Immunodeficienza Comune Variabile, CVID; Deficit di IgA e Ipogammaglobulinemia transitoria);
 - IDP associate a difetto di riparo del DNA;
 - IDP da difetti del complemento;
 - IDP da difetti del burst ossidativo con frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine (tra queste la Malattia Granulomatosa Cronica, CGD);
 - IDP da difetti di differenziamento dei neutrofili.
 - IDP da difetto di motilità dei neutrofili;
 - Altre IDP da difetti dell'immunità innata (suscettibilità mendeliana alle malattie da micobatteri, displasia ectodermica a/lipoidrotica, sindrome di WHIM, sindrome da Iper IgE, Candidiasi mucocutanea cronica);
 - IDP con suscettibilità mendeliana alle encefaliti erpetiche;
 - IDP associate a sindromi, cioè malattie in cui oltre al sistema immune sono coinvolti anche altri organi (Sindrome di Wiskott Aldrich, WAS; Sindrome di Di George, Atassia-Teleangiectasia);

- Disordini da alterazione dell'omeostasi del sistema immune quali: Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), Sindrome da iperIgE (HIES), Orticaria, Angioedema ereditario, Autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED); Immunodysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked syndrome (IPEX).
- IDP associate a sindrome di attivazione linfocitaria familiare.

4.1.7 Riconoscimento di segni e sintomi delle IDP secondarie con particolare attenzione a pazienti in terapia immunosoppressiva o con disordini linfoproliferativi.

4.2 Competenze cliniche, diagnostiche e tecniche

4.2.1 Competenze cliniche

- Riconoscimento dei principali campanelli di allarme delle IDP, ricerca dei segni atipici delle IDP con particolare attenzione al bambino con:
 - Infezioni respiratorie ricorrenti
 - Failure to thrive
 - Diarrea cronica intrattabile
 - Infezioni piogeniche ricorrenti
 - Infezioni unusuali o infezioni da germi comuni con decorso particolarmente grave
 - Infezioni ricorrenti provocate dallo stesso tipo di patogeno
 - Poli-autoimmunità e/o infiammazione cronica
 - Disordini linfoproliferativi
 - Note dismorfiche e anomalie congenite suggestive di IDP
 - Angioedema
- Valutazione dei parametri antropometrici e nutrizionali del bambino affetto da IDP;
- Riconoscimento dei segni clinici suggestivi di sindrome di Omenn o di engraftment materno;
- Interpretazione di RX e dei risultati delle altre tecniche di diagnostica per immagine alla ricerca dei principali segni suggestivi di IDP (es: anomalie scheletriche) e/o delle complicanze (es: interstiziopatia, bronchiectasie);
- Interpretazione dei segni di coinvolgimento d'organo su reperti istologici;
- Interpretazione delle variazioni di imaging in assenza di risposta immune;
- Conoscere le varie condizioni di iperattività del sistema immune distinguendole dall'atopia e dall'autoimmunità.

4.2.2 Competenze diagnostiche

Conoscenza e interpretazione autonoma dei principali test quantitativi e qualitativi indispensabili per la diagnosi delle IDP tra i quali:

- Test mitogenici per lo studio in vitro della capacità delle cellule linfocitarie del sangue periferico di proliferare in risposta ad antigeni (risposta specifica) o mitogeni (stimolo non specifico);
- Immunofenotipo standard e esteso;
- NBT test;
- Citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 (DHR);
- Saggi di valutazione dell'attività citolitica;
- Test di degranulazione;
- Risposta al booster vaccinale;
- Attività CH50 e valutazione funzionale e quantitativa del sistema del complemento;

- Studio del chimerismo e dell'engraftment materno;
- Esame morfologico del midollo e del linfonodo.

4.2.3 Competenze tecniche

- Esecuzione di aspirato midollare per valutazione di arresto maturativo dei progenitori emopoietici, individuazione di immagini di emofagocitosi;
- Esecuzione di biopsie cutanee;
- Esecuzione di rachicentesi per esclusione disordini autoimmuni del SNC o di coinvolgimento infettivo o iperinflammatorio del SNC;
- Esecuzione di test di ipersensibilità cutanea ritardata;
- Valutazione marcatori cellulari;
- Creazione di linee primarie con EBV.

4.3 Competenze terapeutiche:

- Conoscenza di misure di profilassi ambientale, comprensive di gestione del bambino in ambiente sterile (stanza con flusso laminare sterile) e di schemi di antibiotico-profilassi; principi di terapia sostitutiva con Ig ev e sc; terapia enzimatica sostitutiva;
- Conoscenza delle problematiche connesse con la terapia genica; indicazioni al TMO;
- Management delle infezioni in bambino con IDP, comprensivo dell'utilizzo di antifungini in profilassi e terapia;
- Gestione delle emergenze immunologiche: bambino con sospetta SCID, citopenia autoimmune, infezioni batteriche/fungine gravi, emergenze metaboliche e nutrizionali;
- Gestione del bambino con sindrome di Omenn;
- Gestione del bambino con engraftment materno;
- Problemi riabilitativi; Aspetti cognitivi; Aspetti psicosociali: capacità di gestire dei problemi psicologici e sociali che impegnano la famiglia ed i pazienti affetti da IDP, legati alla comunicazione della diagnosi, ad un iter diagnostico-terapeutico travagliato e complesso, ma anche a terapie sostitutive continuative, alla cronicità della malattia ed alle complicanze invalidanti.

4.4 Competenze organizzative (sotto la supervisione di Senior)

- Organizzazione di attività di reparto.
- Supervisione di almeno 100 relazioni di pazienti con IDP o sospetta IDP redatte da parte di assistenti in formazione di turno presso il Programma di I livello di Immunologia pediatrica;
- Discussione collettiva settimanale di casi clinici di reparto/DH;
- Organizzazione di seminari su argomenti di interesse clinico, di diagnostica e ricerca;
- Partecipazione a network di attività gestionale del paziente con IDP tra Centri di diverso livello di complessità.
- Gestione di pazienti ambulatoriali: almeno 70
- Gestione di pazienti ricoverati: almeno 40
- Iter diagnostico di pazienti con possibile IDP: almeno 200
- Emergenza immunologica (citopenie autoimmuni, complicanze immunodisregolatorie, infezioni invasive): almeno 30
- Prescrizioni di terapia a base di Immunoglobuline: almeno 20

- Utilizzo pompa per infusioni di Ig sottocutanee
- Prescrizioni di terapie immunosoppressive: almeno 20
- Utilizzo piattaforma CPMS di discussione casi clinici nell'ambito della rete europea ERN-RITA

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 Immunologia pediatrica dovrà svolgere la propria attività secondo il seguente schema di massima:

- 6 mesi in reparto di pediatria generale
- 6 mesi in reparto di Immunologia pediatrica
- 6 mesi di day hospital di Immunologia pediatrica
- 6 mesi attività di ambulatorio, telemedicina e consulenze interne ed esterne per sospetti disordini congeniti dell'immunità

4.5 Attività di ricerca

L'attività di ricerca costituisce parte integrante del curriculum da acquisire durante la fase di formazione immunologia pediatrica. Saranno incoraggiate le attività di ricerca, gli studi clinici controllati e gli studi meta-analitici che possano raggiungere livelli documentati di eccellenza. Saranno inoltre incoraggiate le attività di ricerca che prevedano collaborazioni con strutture extraterritoriali, nazionali e internazionali.

Principali linee di ricerca

- Approccio ai meccanismi patogenetici delle immunodeficienze primitive e delle patologie associate;
- Identificazione di difetti genetici non ancora identificati e studio dei meccanismi modificatori del fenotipo;
- Partecipazione a Trial clinici.

Attività integrativa

- Effettuazione di 2 seminari/anno di indirizzo immunologico;
- Partecipazione ai Webinar con cadenza trimestrale con i PdF che hanno in follow-up i pazienti del Centro, presentando almeno 1 caso;
- Effettuazione di almeno 2 pubblicazioni di interesse immunologico in 2 anni.

5. Caratteristiche dell'Istituzione che offre il programma formativo in Immunologia pediatrica

L'attività formativa clinica si svolge in ambito universitario presso il Programma di I livello di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, DAI Materno-Infantiel. In particolare, a seconda della patologia e delle problematiche specifiche, l'attività formativa si svolgerà in Ambulatorio, Day Hospital o nei Reparti di degenza. Presso il reparto di degenza è disponibile un ambiente a flusso laminare per la cura dei pazienti affetti da SCID in attesa di trapianto.

Nell'ambito della formazione del pediatra con indirizzo immunologico verrà incoraggiata la frequentazione dei laboratori di diagnosi e ricerca, acquisendo capacità tecniche e

interpretative dei principali test diagnostici e metodo scientifico. Tale skill richiederà la frequentazione di laboratorio di diagnosi e ricerca per 100 ore/anno.

6. Risorse

Presso il programma di I livello di Immunologia pediatrica lo specializzando in formazione potrà usufruire di:

- Personale con esperienza >15 anni nell'ambito delle Immunodeficienze congenite, che si occuperanno del tutoraggio durante il tutto il periodo formativo; Meeting multidisciplinari con sub specialisti di varie altri settori, indispensabili per la gestione dei pazienti con disordine congenito del sistema immune; confronto diretto con personale con esperienza di diagnostica di base.
- Laboratorio di diagnostica funzionale delle immunodeficienze congenite, disponibile presso il DAI Materno-Infantile, in rete con altri laboratori di diagnostica immunologica dell'AOU Federico II e di altri centri italiani per le IDP congenite
- Ampia casistica di pazienti affetti dalle varie forme di IDP (oltre 300 casi con diagnosi confermata di immunodeficienza primitiva)

Si sottolinea che il Programma di Immunologia Pediatrica è centro di riferimento pediatrico per l'European Reference Network-RITA per le immunodeficienze primitive.