



Immunodeficienze Primitive (IDP) tra difficoltà diagnostiche e nuove prospettive

INSTANT BOOK DEDICATO ALLA
**Settimana Mondiale delle
Immunodeficiente Primitive 2026**



Sommario

INTRODUZIONE **3**

Immunodeficienze primitive: “Non è solo una questione di infezioni” **7**

Intervista a Caterina Cancrini

Professore in Pediatria dell'Università di Tor Vergata e Direttrice dell'Unità di Immunodeficienze Primitive dell'Ospedale Bambino Gesù

APDS: una immunodeficienza rara e nuove prospettive terapeutiche **10**

Intervista a Francesca Conti

U.O. Pediatria, Centro di Riferimento Regionale per le Malattie del Sistema Immunitario, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Immunodeficienze primitive, tra diagnosi difficili e nuove cure **13**

Intervista ad Alessandro Segato

Presidente di AIP APS (Associazione Immunodeficienze Primitive)

Immunodeficienze, Mazzella: “La diagnosi è un diritto, non può dipendere dal codice postale” **16**

Intervista all'On. Orfeo Mazzella

Vicepresidente della Commissione X Affari Sociali del Senato della Repubblica

*Coordinamento editoriale a cura di Ilaria Vacca
Testi e interviste a cura di Ivana Barberini*



INTRODUZIONE

Con questa pubblicazione, realizzata da Osservatorio Malattie Rare con la collaborazione di AIP – Associazione Immunodeficienze Primitive APS e grazie al supporto non condizionante di Pharming, abbiamo raccolto alcune informazioni essenziali per migliorare la conoscenza delle immunodeficienze primitive.

In occasione della **Settimana Mondiale delle Immunodeficienze Primitive 2026**, in programma dal 22 al 29 aprile, questa pubblicazione nasce con l'obiettivo di offrire un quadro chiaro, aggiornato e accessibile di queste patologie rare, ancora oggi spesso caratterizzate da ritardi diagnostici e percorsi di presa in carico non sempre omogenei.

Si tratta di un ampio gruppo di malattie, spesso di origine genetica, in cui il sistema immunitario non funziona correttamente, esponendo la persona non solo a infezioni ricorrenti o severe, ma anche a manifestazioni autoimmuni, infiammatorie e linfoproliferative. Promuovere consapevolezza significa favorire il riconoscimento precoce dei campanelli d'allarme, sostenere pazienti e caregiver e diffondere una corretta informazione tra cittadini e professionisti sanitari.

Accendere i riflettori sulle immunodeficienze primitive significa, prima di tutto, dare voce a patologie che troppo spesso restano invisibili, nascoste dietro sintomi apparentemente comuni. Riconoscere il vissuto delle persone e delle famiglie, il peso di diagnosi tardive, ma anche i progressi resi possibili dalla ricerca scientifica e dall'innovazione terapeutica. In questo senso, la consapevolezza non è soltanto informazione, ma uno strumento concreto per promuovere attenzione, ascolto e una maggiore sensibilità verso i bisogni di chi convive con una malattia rara.

Le immunodeficienze primitive

Le immunodeficienze primitive (IDP) comprendono un ampio gruppo di malattie rare, nella maggior parte dei casi legate a mutazioni di un singolo gene, che compromettono lo sviluppo o il funzionamento del sistema immunitario. Il miglioramento delle tecnologie diagnostiche e lo sviluppo di nuovi strumenti di analisi genetica hanno permesso di caratterizzare **oltre 500 diverse forme di queste patologie**.

Parallelamente, la realizzazione di studi multicentrici, sia retrospettivi sia prospettici, ha contribuito a comprendere meglio la storia naturale delle malattie e a individuare le strategie terapeutiche più efficaci. Il risultato è stato un aumento rilevante della sopravvivenza dei pazienti e un sensibile miglioramento della qualità della vita.

Le immunodeficienze primitive **presentano un'incidenza molto variabile**. Si stima che nel loro insieme l'incidenza può essere calcolata **intorno a 1:2000, ma il dato è ampiamente sottostimato** a causa delle diverse modalità con cui queste malattie sono diagnosticate.

Nel mondo, più di sei milioni di bambini e adulti sono affetti da IDP ma nemmeno il 30% di questi sa di esserlo. Da una stima recente si evince che **sono molte le immunodeficienze primitive che non hanno ancora un riconoscimento ufficiale** e questo rende ancora più difficile la raccolta di informazioni di dettaglio.

Inoltre, queste patologie sono caratterizzate da una sintomatologia aspecifica e differenziata che rende difficile una diagnosi esatta e tempestiva. Alcuni dati di letteratura indicano che **dall'insorgenza dei primi sintomi fino alla diagnosi passano di media 5 anni per gli adulti e 2 anni e mezzo per i bambini**.

L'introduzione di tecnologie sempre più sofisticate per lo studio molecolare ha reso possibile individuare con maggiore rapidità le cause genetiche alla base delle immunodeficienze primitive e i meccanismi della risposta immunitaria coinvolti nella loro comparsa. Sono informazioni che devono però essere sempre confermate da indagini funzionali, necessarie per verificare l'effettivo significato biologico e clinico delle alterazioni genetiche identificate.

La classificazione delle IDP è aggiornata periodicamente da gruppi di esperti internazionali. Oggi sono suddivise in diverse categorie sulla base delle caratteristiche immunologiche, dei meccanismi patogenetici e delle mutazioni genetiche coinvolte. Tra queste rientrano:

- immunodeficienze combinate che coinvolgono sia i linfociti B, responsabili dell'immunità umorale, sia i linfociti T, fondamentali per l'immunità cellulare;
- immunodeficienze combinate associate a sindromi cliniche ben definite;
- difetti prevalentemente anticorpali;
- malattie caratterizzate da immuno-disregolazione;
- difetti dei fagociti;
- alterazioni dell'immunità innata e intrinseca;
- malattie auto-infiammatorie con immunodeficit;
- difetti del sistema del complemento;
- condizioni che rappresentano fenocopie delle immunodeficienze primitive.

Molte immunodeficienze primitive **hanno un'origine ereditaria e si manifestano già nei primi mesi di vita; in alcuni casi, tuttavia, il deficit immunitario, pur essendo congenito, diventa clinicamente evidente solo in età adulta.** La trasmissione della maggior parte di queste condizioni avviene secondo meccanismi genetici ben definiti, il che consente oggi di stimare il rischio di trasmissione per i soggetti appartenenti a famiglie in cui la malattia è già presente. Per alcune di esse è inoltre possibile ricorrere alla diagnosi prenatale o allo screening neonatale.

Nel caso delle immunodeficienze combinate, soprattutto nelle forme più gravi, **una diagnosi precoce, idealmente entro i primi tre mesi di vita, è determinante per intervenire in tempo** e garantire la sopravvivenza del paziente. **Lo screening neonatale permette di identificare, tra le altre patologie, anche le immunodeficienze combinate severe (SCID).** I bambini affetti nascono con un aspetto apparentemente sano, ma il profondo deficit del sistema immunitario li espone fin dai primi mesi a rischi elevatissimi: infezioni che in un individuo immunocompetente sarebbero del tutto trascurabili possono in questi pazienti causare danni gravi e irreversibili, o risultare fatali.

Nella maggior parte dei casi il primo segnale di una immunodeficienza primaria sono le infezioni che tendono a comparire con più frequenza, durano più a lungo e spesso sono più gravi rispetto a quelle osservate nella popolazione generale. Non è raro che richiedano trattamenti antibiotici prolungati o somministrati per via endovenosa.

Le infezioni possono essere causate sia da microrganismi opportunisti, sia da patogeni comuni. **Alcune persone, inoltre, possono sviluppare malattie autoimmuni,** presentare una maggiore predisposizione ai tumori o manifestare forme allergiche particolarmente complesse.

Nelle forme a esordio precoce possono comparire anche diarrea cronica e malassorbimento. In altri casi si osservano segni che suggeriscono quadri sindromici più complessi, con coinvolgimento di diversi organi e apparati, come quello ematologico, neurologico o cardiaco. Possono, inoltre, comparire manifestazioni particolari, tra cui anomalie della pelle e dei suoi annessi, livelli molto elevati di IgE o la formazione di granulomi in vari tessuti.

Spesso, nella storia familiare, sono presenti episodi simili, aborti ricorrenti o casi di mortalità precoce.

Il percorso diagnostico

Il primo livello di indagine comprende esami relativamente semplici, come l'emocromo, la misurazione delle immunoglobuline nel sangue e la valutazione dei titoli anticorpali specifici. Sono test che consentono già di individuare diverse forme di immunodeficienza primaria caratterizzate da alterazioni delle cellule del sangue (come neutropenia, linfopenia o piastrinopenia) oppure da deficit di uno o più tipi di immunoglobuline.

Un risultato nella norma di questi esami, nondimeno, non permette di escludere tutte le possibili immunodeficienze. Quando c'è un sospetto clinico, è quindi fondamentale indirizzare il paziente verso centri specializzati.

Nei centri di terzo livello è possibile effettuare indagini più approfondite, tra cui analisi immunofenotipiche estese, test funzionali e analisi genetiche, utili sia per confermare la diagnosi sia per individuare, quando possibile, la terapia più appropriata.

In alcune regioni italiane sono inoltre in fase di sviluppo programmi di screening neonatale per individuare precocemente le forme più gravi di immunodeficienza, come le immunodeficienze combinate severe (SCID) legate al difetto dell'enzima adenosina deaminasi.

Le opzioni terapeutiche

Le IDP comprendono condizioni molto diverse tra loro e per questo richiedono approcci terapeutici personalizzati.

In molti casi il trattamento prevede la somministrazione sostitutiva di immunoglobuline, che possono essere infuse per via endovenosa o sottocutanea, associata talvolta a profilassi antibiotica e ad altre terapie di supporto. Per alcune forme specifiche di SCID è disponibile anche la terapia enzimatica sostitutiva.

Nelle forme più gravi, il trattamento di riferimento resta il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I progressi della diagnostica genetica e della ricerca traslazionale hanno permesso di identificare con sempre maggiore precisione le alterazioni responsabili della malattia, ampliando così il numero di pazienti che possono beneficiare del trapianto.

In situazioni selezionate, come nei pazienti con deficit di ADA-SCID o con sindrome di Wiskott-Aldrich, è possibile ricorrere anche alla **terapia genica**. Accanto a queste strategie, sono in fase di studio nuovi trattamenti basati su **farmaci biologici e immunomodulatori**, che potrebbero aprire ulteriori prospettive terapeutiche per alcune forme di immunodeficienza primaria.

La sindrome da attivazione di PI3K-delta

Conosciuta con l'acronimo APDS, è una malattia genetica rara che interessa il sistema immunitario. È causata da mutazioni nei geni PIK3CD o PIK3R1, responsabili della produzione di proteine che regolano la via di segnalazione PI3K-delta, **un meccanismo fondamentale per lo sviluppo e il funzionamento dei linfociti, cellule centrali nella difesa dell'organismo**. Quando questa via di segnalazione diventa iperattiva, il sistema immunitario perde il suo equilibrio. Alcune cellule si moltiplicano più del necessario, mentre altre non riescono a svolgere correttamente il proprio compito. **Questo squilibrio può tradursi in una maggiore vulnerabilità alle infezioni, ma anche in fenomeni infiammatori o autoimmuni**.

Si tratta di una patologia molto rara, con una incidenza stimata inferiore a un caso su un milione di persone. L'ereditarietà è autosomica dominante e la malattia può manifestarsi già durante l'infanzia.

Le manifestazioni cliniche dell'APDS possono essere molto diverse tra loro e variare anche tra membri della stessa famiglia. Nonostante questa variabilità, esistono alcuni sintomi che compaiono più di frequente.

Tra questi figurano infezioni **respiratorie ricorrenti, come sinusiti, bronchiti o polmoniti, ma anche l'ingrossamento dei linfonodi, della milza o del fegato**. Possono inoltre comparire **alterazioni del sistema immunitario**, con squilibri nel numero o nella funzione dei linfociti. Alcuni pazienti sviluppano processi infiammatori cronici che coinvolgono diversi organi e tessuti, mentre in altri casi si osservano malattie autoimmuni. Nei bambini possono manifestarsi anche ritardo nella crescita o una stanchezza persistente.

Il sospetto di questa malattia può emergere quando le infezioni sono particolarmente frequenti o gravi e tendono a ripresentarsi nel tempo. Anche la presenza di una storia familiare di problemi immunitari o di alterazioni immunologiche difficili da spiegare può rappresentare un segnale importante.

Il percorso verso la diagnosi

Arrivare alla diagnosi di APDS richiede spesso un **lavoro multidisciplinare che coinvolge diverse figure specialistiche, tra cui pediatri, immunologi, ematologi e internisti**.

Il percorso diagnostico inizia generalmente con una valutazione clinica approfondita, che prende in considerazione la storia delle infezioni ricorrenti, la presenza di segni di proliferazione linfocitaria e eventuali manifestazioni autoimmuni. A questa prima fase seguono esami di laboratorio mirati allo studio del sistema immunitario, con particolare attenzione ai linfociti e ai livelli di immunoglobuline.

La conferma definitiva arriva attraverso un test genetico specifico, che permette di individuare la mutazione nei geni PIK3CD o PIK3RI.

In Italia sono presenti **diversi centri specializzati nella diagnosi e nel trattamento delle immunodeficienze primitive**, ai quali è possibile rivolgersi su indicazione del medico curante per ricevere una valutazione specialistica.

L'elenco dei centri di riferimento è disponibile sul sito <https://www.aip-it.org/centri-di-cura/>.

Fonti:

[OMaR - Osservatorio Malattie Rare](#)

[AIP APS - Associazione Immunodeficienze Primitive](#)

[AIEOP - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica](#)

[IRCCS Ospedale San Raffaele](#)



Immunodeficienze primitive: “Non è solo una questione di infezioni”

Intervista a Caterina Cancrini

Professore in Pediatria dell'Università di Tor Vergata e Direttrice dell'Unità di Immunodeficienze Primitive dell'Ospedale Bambino Gesù

Le immunodeficienze primitive (IDP), attualmente definite come errori congeniti dell'immunità (IEI - Inborn Errors of Immunity), includono un ampio gruppo di malattie rare, quasi sempre di origine genetica, caratterizzate da un malfunzionamento del sistema immunitario e da un'aumentata suscettibilità alle infezioni e/o da manifestazioni di immunodisregolazione.

Un gruppo di malattie genetiche che va ben oltre le infezioni

Ad oggi sono stati identificati oltre 550 geni causativi, **eppure molte forme di immunodeficienza restano ancora prive di una diagnosi genetica definitiva.**

Grazie ai progressi e all'utilizzo di metodiche avanzate molecolari e cellulari, è stato possibile sviluppare approcci innovativi di prevenzione e di terapia.

“Quello che è emerso negli ultimi anni è che le IDP non comportano solo una maggiore suscettibilità alle infezioni, **ma anche lo sviluppo di risposte immunitarie alterate che conducono a fenomeni di immunodisregolazione**, caratterizzati da gravi manifestazioni allergiche, autoimmuni e infiammatorie e in alcuni casi disordini linfoproliferativi.

A differenza delle immunodeficienze primitive, che hanno un'origine genetica, **le forme secondarie (o acquisite)** sono causate da fattori esterni, come infezioni croniche (HIV), esposizione a fattori ambientali oppure essere la conseguenza di terapie immunosoppressive.

Quanto alla prevalenza, il quadro è molto eterogeneo. Il difetto di IgA, tra i più comuni e generalmente meno preoccupante, riguarda circa una persona su 400. **Per le forme più gravi, le cosiddette SCID/CID (immunodeficienze combinate gravi), si stima una prevalenza di 1:50000 1:100000”.**

Il riconoscimento di una IDP non è sempre immediato, anche se negli ultimi decenni la situazione è migliorata. “Le forme classiche si possono riconoscere o diagnosticare facilmente sulla base del quadro clinico e utilizzando esami semplici e accessibili. I pazienti devono essere comunque indirizzati a centri specialistici per la gestione clinica. **Più difficile è, invece, riconoscere le forme atipiche caratterizzate da manifestazioni inconsuete.** Nelle forme gravi è necessario fare una diagnosi tempestiva per evitare l'insorgenza di complicanze anche fatali e per poter iniziare un trattamento precoce. Lo screening neonatale, attualmente disponibile in alcuni Paesi e solo in poche regioni italiane, ha permesso in molti di questi casi un riconoscimento precoce della malattia e interventi terapeutici immediati.

Purtroppo ancora adesso la diagnosi può essere tardiva tanto da non consentire l'inizio di una terapia mirata ed efficace a scapito del benessere del paziente”.



I 10 campanelli d'allarme

Il sintomo più frequente resta **l'aumentata suscettibilità alle infezioni che non devono essere confuse con le normali infezioni dell'infanzia**. "Si tratta, infatti, **di infezioni gravi, ricorrenti e/o recidivanti che non rispondono alla terapie standard oppure di infezioni causate da germi opportunisti** (patogeni generalmente non pericolosi per i soggetti immunocompetenti).

Accanto a queste, ci sono **segnali di immunodisregolazione come, ad esempio, una dermatite grave e recidivante**, non responsiva alla terapia standard, **linfoproliferazioni inspiegabili, manifestazioni autoimmuni gravi come le citopenie, oppure uno scarso accrescimento e diarrea persistente**.

Adesso un sintomo di citopenia autoimmune insorto precocemente e che non risponde ai trattamenti, recidivante, deve far sospettare un'immunodeficienza", sottolinea Cancrini. "Quindi anche altri sintomi legati a un'alterata risposta immunologica, come un eccesso di risposta immunitaria, ci devono far pensare a un'immunodeficienza e possono in alcuni casi essere il sintomo principale o di esordio. **Ad oggi ai 10 i campanelli d'allarme ufficialmente riconosciuti ci sono otiti o sinusiti senza allergie nell'arco di un anno, due o più mesi di terapia antibiotica con scarsi risultati, ascessi profondi ricorrenti a carico della pelle o degli organi interni, ecc. cui si devono aggiungere le manifestazioni di immunodisregolazione**".

500 geni e oltre: la mappa in continua espansione

Sono già più di 500 i geni causativi identificati e il numero cresce ogni anno grazie alle tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) e successive evoluzioni (come il sequenziamento di terza generazione o single-molecule sequencing). "Con l'avvento delle ultime tecniche di NGS **c'è stato un aumento importante dell'identificazione di nuovi geni e questo ci ha permesso di capire meglio le vie alterate della risposta immune alla base di alcune immunodeficienze**", spiega Cancrini, "e di utilizzare terapie molto più precise e personalizzate".

Le IDP si classificano in base al subset immunologico coinvolto. Alcune riguardano solo il compartimento anticorpale (cellule B), altre l'immunità adattativa (cellulare e umorale) o l'immunità innata e quindi principalmente la funzionalità di neutrofili e macrofagi. Comprendere quale via è alterata significa, sempre di più, poter scegliere la terapia più appropriata".

Le terapie: dal trapianto di midollo alle molecole di precisione

Per le forme più gravi, oltre alle terapie di con immunoglobuline e antibiotiche, il trapianto di midollo osseo rimane il trattamento definitivo di riferimento quando possibile.

"In specifiche forme di immunodeficienza è possibile effettuare la terapia genica, cioè la correzione del solo gene difettivo. In altre situazioni, quando è coinvolto unicamente il sistema umorale, come nella malattia di Bruton (XLA-Agammaglobulinemia legata al cromosoma X) o in alcune forme comuni dell'adulto, si effettuano terapie di con antibiotici, infusioni di immunoglobuline (anticorpi), sottocute o endovena, per proteggere il paziente dalle infezioni, e terapie immunomodulatorie/antinfiammatorie per il trattamento delle manifestazioni immunodisregolatorie.

Negli ultimi anni **stanno emergendo altre opportunità di terapie specifiche**. Si fanno gradualmente strada terapie sempre più mirate delineatesi grazie all'individuazione della via del segnale alterata. Sono farmaci in grado agire direttamente sul meccanismo immunitario alterato. Poi ci sono gli studi di editing genetico, che a differenza della terapia genica classica, permette di silenziare o correggere/modulare il gene difettivo. Si tratta di approcci ancora in larga parte in fase pre-clinica, ma i dati disponibili sono molto incoraggianti.

Un orizzonte concreto, anche se in alcuni casi ancora lontano dall'applicazione clinica".

APDS e le terapie immunomodulatorie

“Un esempio concreto di questi progressi è la **sindrome da attivazione di PI3K-delta** (APDS - Activated PI3K Delta Syndrome), una forma rara di immunodeficienza causata da alterazioni a carico dei geni PIK3CD e PIK3R1 che codificano rispettivamente per la subunità effettrice e la subunità regolatoria di PI3K δ ”, spiega Cancrini. **“La proteina PI3K δ è un importante mediatore cellulare del controllo della proliferazione e differenziazione cellulare**, in particolar modo dei linfociti, la cui proliferazione e differenziazione risulta alterata in questa patologia. **I pazienti presentano linfadenopatie, splenomegalie, infezioni ricorrenti e possono sviluppare citopenie e altre manifestazioni autoimmuni.** La diagnosi definitiva è oggi confermata a livello molecolare.

Per questi pazienti, farmaci immunomodulatori capaci di regolare, senza abolire, l'azione di questa via di segnale, hanno mostrato risultati molto positivi. Sono già disponibili in alcuni gruppi di immunodeficienza ormai follow-up di quasi 10 anni.

Si tratta di una soluzione preziosa, soprattutto per chi non può accedere al trapianto, ma che pone nuovi interrogativi. Quando iniziare il trattamento nei bambini e con quale durata? Quali potrebbero essere gli effetti collaterali nel lungo periodo?”

La transizione dall'età pediatrica all'adulta che non c'è

Su questo punto la professoressa Cancrini non usa mezzi termini. “È un disastro. **Il passaggio dei pazienti con immunodeficienze primitive dall'età pediatrica a quella adulta è uno dei nodi irrisolti del sistema sanitario italiano.** Gli ospedali pediatrici a volte continuano a seguire pazienti adulti perché non sempre c'è un centro degli adulti adeguato ad accoglierli.

Il problema non è solo strutturale, ma anche di continuità professionale e spesso affidato alla buona volontà dei pediatri e degli internisti immunologi.

Diagnosi con fondi di ricerca: un paradosso tutto italiano

Un altro punto critico riguarda **il finanziamento delle analisi diagnostiche avanzate.** In molti casi con forme nuove o atipiche, alcune analisi genetiche e test funzionali non rientrano nei LEA. “Questo significa che **molto spesso la diagnosi di immunodeficienza in casi atipici è resa possibile grazie anche con l'utilizzo di fondi di ricerca.** Quando questi fondi si esauriscono, c'è il rischio che rallentino di molto le diagnosi conclusive, ritardando notevolmente l'inizio di un trattamento adeguato.

Racconto un caso emblematico, una bambina nata nel 2010 con un quadro non convenzionale esordito a 3 mesi di vita, seguita per 10 anni senza riuscire ad arrivare a una diagnosi definitiva. Abbiamo avuto la diagnosi nel 2020 grazie a un progetto di ricerca, dopo aver effettuato più indagini genetiche ripetute nel tempo e test funzionali.

Un risultato ottenuto nell'ambito di un progetto di ricerca ha un valore scientifico, ma non è automaticamente un referto diagnostico validato. **Forse sarebbe più efficace concentrare le risorse su pochi centri nazionali di eccellenza** e garantire stabilità e sovvenzioni adeguate, come accade in Paesi come la Francia, per le malattie rare, dove ci sono centri di riferimento nazionali in cui è tutto centralizzato e che sovvenzionano, diversamente dal nostro Paese, la ricerca. Questo è un problema comune ovviamente a tutte le malattie rare. Per ora, in Italia, a parte alcuni realtà spesso si va avanti con molte difficoltà”.



APDS: una immunodeficienza rara e nuove prospettive terapeutiche

Intervista a Francesca Conti

MD U.O. Pediatria, Centro di Riferimento Regionale per le Malattie del Sistema Immunitario - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e Ricercatore a tempo determinato di tipo A, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università degli Studi di Bologna

Negli ultimi anni la ricerca ha iniziato a cambiare lo scenario terapeutico. Accanto alle strategie utilizzate finora per controllare infezioni e complicanze immunitarie, **si stanno affacciando trattamenti mirati capaci di agire direttamente sul meccanismo molecolare alla base della malattia**. Il parere positivo espresso dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali su leniolisib, la prima terapia orale mirata con indicazione specifica per l'APDS, è un passaggio importante verso la possibile disponibilità del primo trattamento specifico per questa patologia in Europa.

Sindrome da attivazione della PI3K-delta e segnali clinici

“La **sindrome da attivazione della PI3K-delta (APDS)** è una rara forma di errore congenito dell'immunità, causata da mutazioni nei geni **PIK3CD** o **PIK3R1**, che determinano un'iperattivazione della via PI3K δ , cruciale per la funzione dei linfociti”, spiega Conti. “Questa disregolazione comporta un quadro paradossale: **da un lato un deficit nella risposta alle infezioni, dall'altro un'eccessiva attivazione immunitaria**, con manifestazioni di autoimmunità e linfoproliferazione. Sebbene non esistano segni o sintomi patognomonic, infezioni respiratorie ricorrenti e/o severe e quadri di linfoproliferazione, spesso inizialmente benigni, rappresentano le manifestazioni cliniche più suggestive.

Dal punto di vista laboratoristico, **le alterazioni sono eterogenee e possono includere deficit dell'immunità umorale, forme combinate o disfunzioni più sfumate**. Nei pazienti con diagnosi tardiva, la comparsa di manifestazioni linfoproliferative clonali costituisce un ulteriore campanello d'allarme, soprattutto se associata ad altri segni di immunodisregolazione o a una marcata suscettibilità alle infezioni”.

Diagnosi di APDS: perché è così complessa e quale ruolo ha oggi la diagnostica genetica

“Arrivare alla **diagnosi di APDS può essere complesso, soprattutto a causa dell'eterogeneità dei quadri clinici e immunologici**, che possono variare notevolmente per tipologia e gravità. Questa variabilità rende spesso difficile riconoscere precocemente la patologia e richiede innanzitutto un elevato indice di sospetto per un Errore Congenito dell'Immunità. Negli ultimi anni, il percorso diagnostico è stato profondamente trasformato dall'introduzione e dalla diffusione delle tecniche di diagnostica genetica, in particolare il **Next Generation Sequencing (NGS)**. Queste metodiche consentono un'analisi simultanea di più geni associati a immunodeficienze, permettendo di identificare in modo più rapido e accurato varianti patogenetiche nei geni **PIK3CD** (APDS1) e **PIK3R1** (APDS2). Di conseguenza, la diagnostica genetica ha ridotto significativamente i tempi di diagnosi, ha migliorato la precisione diagnostica e ha reso possibile una più precoce identificazione dei pazienti, con importanti ricadute sulla gestione clinica e sull'avvio di terapie mirate”.

APDS in Italia: quanti pazienti sono stimati e quanto pesa ancora la sottodiagnosi

“Le stime disponibili confermano quanto l'APDS sia una malattia estremamente rara, ma allo stesso tempo verosimilmente sottodiagnosticata. **In Europa, i dati dei registri indicano circa 170 pazienti identificati, di cui circa 30 in Italia.**

Si tratta quindi di numeri molto piccoli, coerenti con una prevalenza stimata inferiore a 1 caso su 1.000.000 di abitanti. Tuttavia, questi numeri vanno interpretati con cautela. **È ampiamente riconosciuto che l'APDS sia ancora sottodiagnosticata**, per diverse ragioni: la malattia è stata descritta solo recentemente (2013), quindi la consapevolezza clinica è ancora in evoluzione, il fenotipo è estremamente variabile e spesso sovrapponibile ad altre condizioni più comuni, molti pazienti affrontano lunghi percorsi diagnostici prima di arrivare alla diagnosi corretta e anche oggi la patologia spesso sfugge o è riconosciuta con ritardo.

Per questi motivi, **è verosimile che i casi identificati rappresentino solo una parte del totale reale. In altre parole, i circa 30 pazienti noti in Italia sono probabilmente la “punta dell'iceberg”**, e l'aumento dell'uso della diagnostica genetica e della consapevolezza clinica sta progressivamente facendo emergere nuovi casi. In sintesi: l'APDS è rarissima, ma non così rara come i numeri attuali suggeriscono; la sottodiagnosi resta ancora oggi un problema significativo”.

Vivere con l'APDS: l'impatto della malattia sulla quotidianità di pazienti e famiglie

“Il burden of disease dell'APDS è rilevante e multidimensionale. I pazienti presentano infezioni respiratorie ricorrenti, complicanze croniche e manifestazioni di autoimmunità e linfoproliferazione che richiedono monitoraggi frequenti. Le terapie continuative (immunoglobuline, profilassi antibiotica, trattamenti mirati) incidono significativamente sulla quotidianità. Nei quadri linfoproliferativi, il carico aumenta ulteriormente per la necessità di procedure diagnostiche invasive (come biopsie o adenectomie) e, nei casi più gravi, trattamenti chemioterapici.


Inoltre, la difficoltà nel distinguere alcuni disordini linfoproliferativi da veri linfomi, per caratteristiche in parte sovrapponibili, può portare a misdiagnosi e a trattamenti più aggressivi.

Ciò si traduce in **limitazioni scolastiche, lavorative e sociali. Anche le famiglie affrontano un importante carico assistenziale, emotivo ed economico, amplificato dalla rarità della malattia e dal rischio di ritardi diagnostici”.**

Terapie disponibili e strategie terapeutiche in arrivo

“Le strategie terapeutiche per l'APDS comprendono sia trattamenti di supporto sia approcci più mirati. **Tra i primi rientrano la terapia sostitutiva con immunoglobuline e la profilassi antibiotica, fondamentali per ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni.** Nei pazienti con manifestazioni di immunodisregolazione si utilizzano immunosoppressori (come corticosteroidi o altri agenti), mentre nei casi più severi **può essere considerato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)**, potenzialmente curativo ma gravato da rischi significativi.”

Negli ultimi anni abbiamo assistito alla sperimentazione di terapie **target dirette contro la via PI3Kδ, che rappresentano un importante avanzamento perché agiscono sul meccanismo patogenetico della malattia.** La prima di queste terapie, leniolisib, non è ancora commercializzata in Italia e l'accesso alla terapia fino ad ora è avvenuto unicamente attraverso programmi di accesso precoce, in particolare tramite il Fondo AIFA previsto dalla Legge 326/2003, con rilevanti implicazioni organizzative ed economiche per i centri prescrittori.



Il 26 marzo 2026 il **Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP)** dell'European Medicines Agency ha espresso **parere positivo** per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in circostanze eccezionali, di **leniolisib per il trattamento della sindrome da attivazione di PI3K-delta (APDS)** in adulti e adolescenti dai 12 anni in su con peso pari o superiore a 45 kg.

“Il parere positivo del CHMP (Comitato per i medicinali per uso umano di EMA, Agenzia Europea del Farmaco) per leniolisib è un passaggio decisivo nella gestione dell'APDS, poiché segna il passaggio dalle terapie prevalentemente sintomatiche a un approccio patogenetico mirato. Leniolisib, inibendo selettivamente PI3K δ , agisce direttamente sul meccanismo alla base della malattia, consentendo di correggere, almeno in parte, la disregolazione immunitaria.

Questo si traduce in **potenziali benefici clinici rilevanti: miglior controllo della linfoprolifera- zione, riduzione delle infezioni e della necessità di terapie immunosoppressive, con un impatto positivo sulla qualità della vita dei pazienti.**

Inoltre, la disponibilità di una terapia orale mirata può ridurre il ricorso a trattamenti più invasivi o a effetti collaterali più gravi. Dal punto di vista prospettico, l'introduzione di leniolisib apre la strada a una medicina sempre più personalizzata, favorendo una diagnosi più precoce (anche in funzione della disponibilità di una terapia specifica) e un miglioramento della prognosi a lungo termine. **Resta comunque fondamentale raccogliere dati per confermare nel tempo l'efficacia e la sicurezza, nonché per garantire un accesso equo e sostenibile al trattamento”.**



Immunodeficienze primitive, tra diagnosi difficili e nuove cure

Intervista ad Alessandro Segato

Presidente di AIP-APS (Associazione Immunodeficienze Primitive)

Le immunodeficienze primitive sono patologie rare e ancora poco conosciute, che spesso richiedono anni prima di essere riconosciute. **Oggi però la ricerca sta aprendo nuove prospettive terapeutiche e il ruolo delle associazioni di pazienti è sempre più importante nel promuovere conoscenza, diritti e accesso alle cure.** A fare la differenza, ogni giorno, è anche la rete silenziosa dei donatori di sangue e plasma.

In Italia si stimano circa 5.000 pazienti con immunodeficienze primitive, ma il numero è probabilmente sottostimato. Per questo la diagnosi precoce è ancora una sfida aperta.

Il ritardo diagnostico

“Il ritardo diagnostico, purtroppo, è una delle difficoltà più gravi che i pazienti con immunodeficienza congenita affrontano”, spiega Segato. “Parliamo di anni, a volte anche più di dieci, in cui le persone vivono male senza sapere cosa hanno, passando da un’infezione all’altra e ricevendo soprattutto diagnosi incomplete.

I segnali ci sono: infezioni che tornano spesso, a volte più gravi del normale o che non rispondono alle terapie come dovrebbero, non solo. Ci sono anche manifestazioni meno evidenti, come problemi autoimmuni oppure infiammazioni persistenti.

Oggi, per fortuna, abbiamo strumenti diagnostici molto più avanzati rispetto a 20 o 30 anni fa, inclusi i test genetici che possono fare la differenza. **Quello che però ancora manca è una diffusione capillare della conoscenza**, perché è fondamentale che questi segnali siano riconosciuti prima, già dal territorio, dal medico di base o dal pediatra, per evitare anni di incertezze, sofferenze e “tour sanitari” in giro per l’Italia.

Come per molte malattie rare, il tema della formazione medica resta uno scoglio importante”.

Terapie: dalle immunoglobuline alla medicina di precisione

Le immunodeficienze primitive sono circa 500. Negli anni '80 se ne conosceva una sola, la sindrome di Bruton, una malattia X-linked che colpiva i maschi nati senza sistema anticorpale. Fu allora che si iniziò a infondere le immunoglobuline, permettendo ai pazienti di sopravvivere e avere una vita più normale.

“Oggi **le immunoglobuline sono ancora un pilastro terapeutico per molte malattie.** Sono terapie fondamentali che consentono di ridurre le infezioni e, in termini concreti, di lavorare, studiare, avere relazioni. In una parola, vivere.

Sono considerate salvavita e diffuse su tutto il territorio nazionale. Tuttavia, negli ultimi anni si sta assistendo a un cambiamento importante. **Accanto alle terapie tradizionali stanno arrivando trattamenti sempre più mirati, costruiti sulla base delle cause genetiche della malattia.** È il passaggio verso la medicina di precisione. Una prospettiva che apre alla possibilità, per la prima volta, non solo di mantenere la malattia sotto controllo, ma di modificarne il decorso. Per i pazienti, questa è una speranza concreta”.



APDS: una forma ultra rara e complessa

La APDS è una forma di immunodeficienza molto rara e complessa, con caratteristiche particolari. Oltre alle infezioni ricorrenti, i pazienti presentano spesso problemi di linfoproliferazione, come l'ingrossamento dei linfonodi o della milza, e un rischio aumentato di complicanze importanti, come i linfomi.

“La diagnosi passa oggi soprattutto attraverso i test genetici, ed è proprio qui che spesso si accumula il ritardo. Per la APDS stanno emergendo terapie mirate promettenti, che rendono ancora più importante arrivare a una diagnosi tempestiva”.

Bisogni ancora aperti

“I bisogni dei pazienti sono molti e concreti. Il primo è **arrivare a una diagnosi nei tempi giusti**, perché una diagnosi precoce cambia tutto.

Le immunodeficienze possono coinvolgere organi interni come polmoni, fegato e intestino, quindi una diagnosi tardiva può compromettere questi organi in modo irreversibile.

C'è poi il tema dell'accesso alle cure. Non tutti i pazienti hanno le stesse possibilità e questo crea disuguaglianze pesanti. Ma c'è anche la vita quotidiana, scuola, lavoro, relazioni. Vivere con una malattia cronica significa affrontare difficoltà e, a volte, sentirsi soli e poco compresi. Per questo è fondamentale non solo il supporto medico, ma anche quello psicologico e sociale. Anche perché **si tratta di patologie ancora misconosciute, persino nel riconoscimento dell'invalidità civile, spesso non esiste una classificazione specifica e si viene assimilati ad altre malattie”.**

Disuguaglianze territoriali

“Non è accettabile che il luogo in cui una persona nasce o vive determini la qualità delle cure che riceve. Per le immunodeficienze primitive, e ancora di più per patologie ultra rare come la APDS, che riguarda circa 20 persone in Italia, è necessario poter contare su centri specializzati e percorsi chiari e condivisi.

Servono reti nazionali forti, capaci di collegare i territori e garantire standard uniformi. Le istituzioni devono assicurare l'accesso ai farmaci innovativi, sostenere i centri di riferimento e valorizzare i registri dei pazienti, ma soprattutto devono ascoltare i pazienti. Le associazioni possono essere un ponte tra chi vive la malattia e chi prende le decisioni. Serve però una reale volontà di dialogo.

Il nodo non è solo economico, ma organizzativo. Quando vado ai convegni vedo politici che fanno i saluti e poi vanno via. Molto spesso non si fermano ad ascoltare i pazienti, grazie ai quali invece trarrebbero informazioni utili per costruire politiche sanitarie migliori”.

Il ruolo dell'associazione

“L'AIP, attiva da 35 anni, nasce per stare accanto alle persone. Dietro alla diagnosi c'è una vita, una famiglia, una storia. **L'impegno è duplice: far conoscere le patologie e tutelare i diritti dei pazienti, riducendo le disuguaglianze nell'accesso alle cure.**

Tra i servizi offerti c'è **“ImmunoHelp”**, che garantisce supporto concreto alle famiglie come aiuti economici per le trasferte, supporto psicologico, accompagnamento nei momenti più difficili, soprattutto per chi riceve una diagnosi.

Grande attenzione è rivolta anche alla sensibilizzazione sulla donazione di sangue e plasma, fondamentale per la produzione delle immunoglobuline. Un gesto semplice, ma che per noi significa vita”.

Il ruolo dei donatori: un gesto semplice che diventa terapia

Le immunoglobuline, il trattamento di base per molte immunodeficienze primitive, non sono farmaci sintetici, sono prodotte a partire dal plasma donato da persone sane. **Ciò vuol dire che la disponibilità della terapia dipende direttamente dalla generosità dei donatori.** Senza plasma, infatti, non è possibile produrre immunoglobuline.

“Per noi - spiega Segato - le immunoglobuline sono un salvavita. Non abbiamo alternative terapeutiche. **Per questo ogni volta che possiamo cerchiamo di ringraziare i donatori, perché fanno un gesto semplice ma che per noi significa la possibilità di vivere.**

Molti donatori pensano che il sangue serva soprattutto per le operazioni chirurgiche. Non sanno che con il plasma donato si producono farmaci salvavita”.

Da qui nasce anche un impegno educativo che le associazioni portano avanti soprattutto tra i giovani per spiegare il valore civile della donazione e il legame diretto tra quel gesto e la vita dei pazienti.

“Noi cerchiamo sempre di creare un ponte tra chi dona e chi riceve. Perché dietro a quella sacca di plasma c'è una persona che può continuare a lavorare, studiare, costruire relazioni. E questo, per noi, è tutto”, conclude Segato.



La diagnosi è un diritto, non può dipendere dal codice postale

Intervista all'On. Orfeo Mazzella

Vicepresidente della Commissione X Affari Sociali del Senato della Repubblica

In occasione della Settimana Mondiale, il Senatore incalza il Governo sull'aggiornamento dei LEA e dello screening neonatale per le SCID.

Il confine tra l'innovazione scientifica e la pratica clinica è tracciato, oggi, dai tempi della burocrazia. Mentre la ricerca corre, il percorso di aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) si trova in uno snodo cruciale: **tra decreti "iso-risorse" e nuovi schemi di DPCM, si gioca la partita decisiva per l'accesso dei pazienti alle cure più avanzate.**

"Nel dibattito sull'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza e, in particolare, sulle immunodeficienze primitive, emerge con chiarezza una questione di fondo che non può più essere rinviata: il nostro sistema sanitario deve essere coerente con il livello di avanzamento della medicina contemporanea", esordisce il Senatore, ponendo l'accento sullo scollamento tra scienza e norma. **"Non possiamo pensare di affrontare la medicina del 2026 con strumenti normativi e codifiche che risalgono a oltre vent'anni fa"**.

Il nodo dell'allegato 7 e la diagnostica genetica

Il primo ostacolo è rappresentato dal [Decreto Ministeriale "iso-risorse"](#), che mira a rivedere l'Allegato 7, ovvero l'elenco delle patologie e delle prestazioni esenti. Per le immunodeficienze, classificate nel gruppo RCG160, questo passaggio significa allineare i nomi delle malattie alle scoperte della genomica. "L'aggiornamento dell'Allegato 7 non rappresenta un mero adempimento tecnico o burocratico, ma un passaggio essenziale per garantire equità di accesso e tempestività nella diagnosi", spiega Mazzella.

Secondo il Senatore, il ritardo nella revisione dei codici ha ricadute dirette sulla quotidianità dei pazienti: **"Le classificazioni obsolete non riflettono più la realtà scientifica attuale e finiscono per tradursi in ostacoli concreti per i pazienti, che troppo spesso non riescono ad accedere agli accertamenti necessari, in particolare alla diagnostica genetica avanzata"**. L'aggiornamento della codifica, dunque, "non è un dettaglio amministrativo, ma lo strumento attraverso cui si rende effettivo il diritto alla diagnosi".

Screening neonatale: il banco di prova delle SCID

Se l'aggiornamento dei codici è una necessità amministrativa, **l'estensione dello Screening Neonatale Esteso (SNE) alle Immunodeficienze Combinate Gravi (SCID) è una questione di vita**. Attualmente, lo schema di DPCM "non iso-risorse" deve ancora garantire i fondi necessari per rendere questo test obbligatorio su tutto il territorio nazionale, superando l'attuale frammentazione delle delibere regionali.

“Il tema dello Screening Neonatale Esteso rappresenta un banco di prova decisivo”, sottolinea il Senatore. “Sulle immunodeficienze combinate gravi non siamo di fronte a un ambito sperimentale o a ipotesi future: **esistono già strumenti diagnostici affidabili, validati e in grado di fare la differenza tra la vita e la morte se applicati precocemente**”. Per Mazzella, l'esitazione politica ha un costo umano inaccettabile: “ritardarne l'inclusione sistematica significa accettare, implicitamente, che vi siano bambini che non avranno le stesse opportunità di diagnosi e cura”.

Superare la sanità a macchia di leopardo

L'obiettivo finale rimane l'uniformità del Servizio Sanitario Nazionale, troppo spesso diviso tra eccellenze locali e cronici ritardi strutturali. **“Non è accettabile che la possibilità di diagnosticare correttamente una malattia rara dipenda dalla regione in cui si nasce o si risiede”**, incalza il Senatore, richiamando il principio di responsabilità delle istituzioni.

“Serve una visione complessiva e coerente. Non possiamo, da un lato, promuovere la medicina di precisione e valorizzare l'innovazione tecnologica, e dall'altro non garantire l'accesso uniforme ai test genetici all'interno dei LEA”. Questo divario, secondo Mazzella, rischia di svuotare di significato gli avanzamenti scientifici degli ultimi anni. **“L'obiettivo deve essere chiaro: costruire un sistema che sia realmente in grado di accompagnare il paziente lungo tutto il percorso, dalla diagnosi precoce alla presa in carico, senza lasciare zone d'ombra o disuguaglianze”**.

Immunodeficienze Primitive (IDP) tra difficoltà diagnostiche e nuove prospettive

INSTANT BOOK DEDICATO ALLA
**Settimana Mondiale delle
Immunodeficiente Primitive 2026**

Un progetto OMAR realizzato con il contributo non condizionante di



OMAR
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

© Osservatorio Malattie Rare 2026

Tutti i contenuti della pubblicazione sono stati redatti nell'ambito dell'attività giornalistica della testata Osservatorio Malattie Rare.