



PSDTA

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Maggio 2026

PREMESSA

L'articolo 1 della legge regionale (LR) 26 ottobre 2021, n. 26 (in seguito parzialmente modificata dall'art. 1 della L.R. n. 2 del 25 marzo 2022) ha previsto l'istituzione dell'Azienda Sanitaria Zero, quale Ente del Servizio Sanitario Regionale dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia amministrativa, patrimoniale, organizzativa, contabile, gestionale e tecnica.

Con Decreto del Presidente della Giunta Regionale (DPGR) n. 9 del 18/2/2022 è stata costituita, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26, l'Azienda Zero.

Con Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) 28 giugno 2022, n. 4-5268 sono state attribuite ad Azienda Zero le prime funzioni, tra cui "coordinamento in materia di medicina territoriale, con particolare riferimento ai percorsi di presa in carico e gestione dei pazienti fragili-cronici e di continuità ospedale-territorio, nonché delle attività relative all'assistenza primaria".

La DGR n. 6-5905 del 04.11.2022 avente ad oggetto: "L.R. n. 26 del 26/10/2021 – Azienda Sanitaria Zero - Approvazione del Piano di Attività annuale 2022", ha disposto testualmente che: "L'Azienda Zero attiva e coordina, di concerto con il Settore Programmazione dei servizi sanitari e sociosanitari dell'Assessorato alla Sanità, i tavoli aventi per tematica lo sviluppo e il monitoraggio delle Reti di Patologia".

La Deliberazione del Consiglio Regionale (DCR) n. 272-9734 del 12 aprile 2023, recante "Individuazione, ai sensi dell'articolo 23, comma 3, della legge regionale 6 agosto 2007, n. 18, di ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero istituita dalla legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26", fra gli ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero ha previsto il coordinamento reti di patologia.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	3
2. REDAZIONE	3
3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE	4
4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	5
5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	8
6. FINALITÀ	10
7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA	11
8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA	13
9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA	14
10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ	17
11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA	17
12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA	26
13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA	28
14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI	29
15. PIANO DI MIGLIORAMENTO	31
16. AGGIORNAMENTO	31
17. ARCHIVIAZIONE	31
18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA	32
19. RIFERIMENTI	32
20. ALLEGATI	34
ALLEGATO 1	34
ALLEGATO 2	35
ALLEGATO 3	36

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è stato elaborato per fornire al personale sanitario, amministrativo e di direzione un’analisi delle immunodeficienze primitive (IEI) e dei procedimenti diagnostico terapeutici ad esse correlate. A tal fine è stato elaborato un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA), finalizzato a razionalizzare e standardizzare le procedure cliniche, con l’obiettivo di ridurre la latenza tra l’esordio dei sintomi e la presa in carico del paziente.

Tale visione rientra negli obiettivi definiti dall’Health Technology Assessment (HTA) e consente di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili. La sua applicazione permette inoltre il confronto e la misurazione delle attività e degli outcomes, mediante indicatori specifici, favorendo il miglioramento della qualità.

Il PSDTA per le immunodeficienze primitive può essere altresì inteso come strumento di governance, in quanto ideato e progettato attraverso l’individuazione e la valorizzazione di tutte le componenti della filiera clinico-assistenziale.

La redazione di un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) favorisce il perseguimento della migliore Quality of Care (QoC) da parte dei clinici prescrittori, di tutto il network dell’assistenza sanitaria e della Quality of Life (QoL) per il paziente. Nelle sezioni seguenti vengono riportati i principali interventi di diagnosi, cura e gestione del paziente affetto da immunodeficienze primitive, così come suggerito dalle più aggiornate indicazioni presenti in letteratura e dalle buone pratiche cliniche.

2. REDAZIONE

Il committente del PSDTA è rappresentato dalla Rete Regionale delle Malattie Rare istituita in Azienda Sanitaria Zero.

Le Aziende Sanitarie contestualizzano i contenuti del presente documento e delle linee guida di riferimento a livello locale.

I riferimenti per la redazione sono definiti secondo i punti di seguito elencati, ai fini di una corretta identificazione dei documenti e della formulazione dei necessari aggiornamenti.

Data di stesura del primo documento	Maggio 2026
Numero della revisione	0
Data di revisione	
Numero della revisione	

3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

Per la diffusione a livello di popolazione, i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

Affinché un PSDTA possa entrare pienamente nella pratica clinica quotidiana di tutti i soggetti coinvolti viene predisposta la seguente lista di distribuzione.

Direzioni strategiche delle Aziende Sanitarie Regionali (ASR)
Direzioni mediche di Presidio Ospedaliero
Direzioni di Distretto delle ASL
Direttori e responsabili dei Dipartimenti
Responsabili Strutture territoriali
Medici di Medicina Generale (MMG)
Direttori sanitari di strutture cliniche accreditate delle Regione Piemonte
Associazioni di pazienti e/o famigliari

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il presente PSDTA è stato elaborato su mandato del Gruppo Tecnico Regionale (GTR) Malattie Rare istituito in Azienda Sanitaria Zero.

Il documento è approvato dal coordinatore del GTR di seguito indicato.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda	Approvazione
ROCCATELLO Dario	Coordinatore	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino	Agli atti

Nello specifico, il GTR si è avvalso per la realizzazione del PSDTA in oggetto del seguente Gruppo di Lavoro (GdL), con il coordinamento e supporto di Azienda Sanitaria Zero.

GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
BRUSSINO Luisa	Referente	Direttrice SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
ALPA Mirella	Componenti	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
BADIU Iuliana		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
CILLONI Daniela		S.C.D.U. Ematologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
CORRADI Federica		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
DE SANCTIS Luisa	Componenti	SC Pediatria specialistica U - P.O. Regina Margherita	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
FENOGLIO Roberta		SCDU Nefrologia e Dialisi 2 - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco di Torino	ASL Città di Torino
LO SARDO Luca		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
NEGRINI Simone		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
NICOLA Stefania		SCDU Immunologia e Allergologia	AO Ordine Mauriziano di Torino
ROCCATELLO Dario		CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK- net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
SCIASCIA Savino		SCDU Nefrologia e Dialisi 2 - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco di Torino	ASL Città di Torino

COORDINAMENTO E SUPPORTO AZIENDA SANITARIA ZERO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa
RICCIO Federica	Componenti	SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
PICCIONI Daniela		SC Farmaceutica
SARACINO Marlene		SC Farmaceutica
CIOFFI Michele		SC. Epidemiologia
MUSCIO Elisa		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
UGONIA Andrea Piercarlo		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Nel PSDTA il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti e del volontariato garantiscono:

- il supporto alle attività di costruzione e di sviluppo del PSDTA
- l'attività di informazione e affiancamento di pazienti e delle loro famiglie attraverso l'organizzazione di contatti e auto-aiuto
- l'informazione, educazione del paziente affinché possa individuare i Percorsi e gli interlocutori e accedere ai servizi sociosanitari, mantenendo uno stretto rapporto con i singoli componenti dell'equipe interdisciplinare sanitaria
- la formazione teorico pratica dei volontari impegnati, seminari su problematiche specifiche della malattia

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	DESCRIZIONE
APDS	Activated PI3K Delta Syndrome
ASR	Azienda Sanitaria Regionale
BCG	Bacillo di Calmette-Guérin
CH50	Dosaggio dei fattori specifici della cascata complementare
CVID	Immunodeficienza Comune Variabile
DHR/NBT	Test con Diidrorodamina (DHR) / Nitroblue Tetrazolium (NBT)
ERN-RITA	European Reference Network on Rare Immunodeficiency, Auto-inflammatory and Autoimmune Diseases
ESID	European Society for Immunodeficiencies
GLILD	Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease
GVHD	Graft-versus-Host Disease (malattia del trapianto contro l'ospite)
IEI	Immunodeficienze Primitive (Inborn Errors of Immunity)
IgA, IgG, IgM, IgE	Immunoglobuline
IgEV	Immunoglobuline per uso endovenoso
IPINet	Italian Primary Immunodeficiency Network
LIP	Polmonite Interstiziale Linfoide
MMG	Medico di Medicina Generale
NGS	Next-Generation Sequencing (Analisi genetiche)
NOCC/NDCC	Nucleo Ospedaliero Continuità delle Cure / Nucleo Distrettuale Continuità delle Cure
PAI	Piano Assistenziale Individualizzato
PDTA/PSDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale / Percorso di Salute Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PLS	Pediatra di Libera Scelta
p/v	Peso/Volume
QoC	Quality of Care (Qualità dell'Assistenza)
QoL	Quality of Life (Qualità della Vita)
SCID	Severe Combined Immunodeficiency (Immunodeficienza Combinata Grave)
SCIG	Immunoglobuline Sottocutanee
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
UVM	Unità di Valutazione Multidimensionale
WGS	Whole-Genome Sequencing (Sequenziamento dell'intero genoma)

LINEE GUIDA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche (Institute of Medicine, 1990).

PDTA/PSDTA

Il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto (PNGLA 2025-2027). Il Percorso di salute e diagnostico terapeutico assistenziale (PSDTA) rafforza il concetto sull'attenzione agli aspetti della prevenzione e della presa in carico proattiva della persona assistita.

- PSDTA ideale: il "Percorso ideale" è relativo alle migliori pratiche professionali e gestionali sulla base di EBM/EBN e delle linee guida a supporto, per disegnare un modello che serva da indirizzo a cui tendere progressivamente
- PSDTA effettivo: il "Percorso effettivo" rappresenta che cosa effettivamente accade ad un paziente tipo nel suo Percorso di prevenzione, diagnosi, terapia, assistenza nello specifico contesto organizzativo in analisi
- PSDTA di riferimento: il "Percorso di riferimento" rappresenta, in relazione al Percorso ideale, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere nel contesto di quella determinata situazione organizzativa e di risorse

PIANO ASSISTENZIALE INDIVIDUALIZZATO

Il Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) è il documento di sintesi che raccoglie e descrive in ottica multidisciplinare le informazioni relative ai soggetti in condizioni di bisogno con l'intento di formulare ed attuare un progetto di cura e assistenza che possa favorire la migliore condizione di salute e benessere raggiungibile per il paziente; all'interno del PAI trovano spazio elementi di valutazione clinica, assistenziale, sociale, psicologica e linguistico-comunicativa, tutti integrati e condivisi con il nucleo familiare e/o con i caregivers del paziente, in modo da garantirne quanto più possibile l'empowerment.

APPROPRIATEZZA

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi ("Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza" Ministero della Salute, luglio 2012).

6. FINALITÀ

Il seguente PSDTA è uno strumento per definire con chiarezza lo scopo, le fasi e gli ambiti di intervento, i ruoli e le modalità di valutazione e di miglioramento per quanto concerne la gestione di uno specifico bisogno di salute e della relativa patologia in ambito di acuzie, cronicità e riacutizzazione della patologia.

Il PSDTA è mirato alla definizione e condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un gruppo specifico di pazienti durante un periodo di tempo ben definito, nel contesto organizzativo di riferimento.

Il PSDTA in generale viene sviluppato per raggiungere gli obiettivi di salute e gestionali e, nello specifico per:

- descrivere il processo e le specifiche attività nella organizzazione di riferimento
- informare e formare il personale, gli utenti e le persone assistite
- ridurre la variabilità nei comportamenti
- incrementare l'appropriatezza clinica ed organizzativa
- valutare e migliorare la gestione complessiva e la qualità del processo del paziente
- documentare le attività effettuate e i risultati raggiunti

Il PSDTA in oggetto, attraverso la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare, si pone le seguenti finalità.

Uniformare e ottimizzare il percorso diagnostico delle IEI, identificando:

- le indicazioni per l'invio del paziente in consulenza specialistica da parte del MMG/PLS
- gli esami clinico-strumentali e immunologici da eseguire in occasione della prima valutazione e durante il follow-up
- le comorbidità e le complicanze più frequentemente associate alle IEI (infezioni ricorrenti, autoimmunità, disordini linfoproliferativi, reazioni di ipersensibilità, complicanze polmonari e gastro-enteriche) e le modalità per identificarle precocemente

Uniformare e ottimizzare la gestione terapeutico-assistenziale delle IEI, incluse:

- le indicazioni alla terapia sostitutiva con Immunoglobuline (per via endovenosa o sottocutanea)
- le raccomandazioni per la gestione delle infezioni acute e ricorrenti
- le indicazioni alla profilassi antibiotica quando necessaria
- i criteri per il monitoraggio clinico e laboratoristico
- la gestione multidisciplinare delle complicanze e delle forme sindromiche
- l'educazione del paziente e del caregiver alla corretta gestione della terapia, alle misure preventive e all'aderenza terapeutica

7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA

7.1 DEFINIZIONE

Le immunodeficienze primitive (o Inborn Errors of Immunity, IEI) sono un gruppo di malattie rare caratterizzate da un deficit dell'immunità anticorpale o cellulare dovuto ad una mutazione a carico di geni coinvolti nella fisiologica risposta immunitaria.

7.2 CLASSIFICAZIONE DI MALATTIA

Attualmente, sulla base delle caratteristiche immunofenotipiche (linfociti T, B, NK, polimorfonucleati, ecc.), della patogenesi e delle alterazioni nei singoli geni che le determinano, le IEI vengono classificate in:

- immunodeficienze combinate con alterazioni sia dei linfociti B (immunità umorale) che T (immunità cellulare)
- immunodeficienze combinate con sintomi associati o nel contesto di sindromi ben caratterizzate
- difetti prevalentemente anticorpali
- malattie da immuno-disregolazione
- difetti dei fagociti
- difetti dell'immunità innata e intrinseca
- difetti del complemento
- fenocopie di immunodeficienze primitive

7.3 PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica delle immunodeficienze primitive è eterogenea: i pazienti possono infatti essere clinicamente asintomatici, come nel caso di deficit isolato di Immunoglobuline A (IgA) o di sottoclassi IgG, i cui riscontri sono spesso occasionali, oppure possono presentare quadri clinici complessi e potenzialmente fatali, con elevato tasso di infezioni delle vie respiratorie e compromissione della funzionalità polmonare, incremento del rischio di neoplasie solide ed ematologiche e complicanze autoimmuni, come nell'immunodeficienza comune variabile o nella agammaglobulinemia.

7.4 COMPLICANZE

Sulla base dell'esperienza sviluppata dal Gruppo di Lavoro, confrontata con le linee guida e la letteratura corrente, la maggior parte dei pazienti con immunodeficienza primitiva presenta episodi ricorrenti di bronchite, sinusite, otite e polmonite, e la complicanza più significativa è un'alterazione irreversibile a carico del parenchima polmonare, presente in oltre il 50% dei pazienti. Circa un quarto dei pazienti sviluppa fenomeni di autoimmunità e il 40% presenta disturbi linfoproliferativi, con aumentato rischio di sviluppare neoplasie solide ed ematologiche.

Le complicanze delle immunodeficienze si distinguono pertanto a breve e a lungo termine.

Le **complicanze a breve termine** sono principalmente di natura infettiva, con ricorrenti infezioni delle vie respiratorie, tra cui sinusiti, bronchiti e polmoniti, e del tratto gastrointestinale, prevalentemente di natura batterica o elmintica/protozoaria (es. Giardia Lamblia, Campylobacter).

Le **complicanze a lungo termine**, legate al ritardo diagnostico e ad un trattamento non tempestivo o inadeguato, sono costituite prevalentemente da patologie autoimmuni e neoplasie.

Patologie autoimmuni: fino al 50% dei pazienti presenta manifestazioni autoimmuni sistemiche ed organo-specifiche. Le patologie riportate in letteratura sono:

- patologie del connettivo (artrite reumatoide-like, lupus eritematoso sistemico, artrite sieronegativa)
- patologie autoimmuni endocrinologiche (malattia di Graves, ipotiroidismo autoimmune, diabete mellito insulino-dipendente)
- patologie del tratto gastrointestinale (anemia perniziosa, gastrite atrofica, iperplasia linfoide nodulare, malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, enteropatia proteino-disperdente, malassorbimento, linfoangectasia intestinale, malattia granulomatosa intestinale); tutte le manifestazioni patologiche del sistema gastrointestinale possono determinare un quadro clinico di malassorbimento e malnutrizione
- patologie immunoematologiche (anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia immunitaria cronica, neutropenia ciclica o persistente)
- patologie dermatologiche (psoriasi e vitiligine)
- patologie ad interessamento polmonare (bronchiectasie, polmonite interstiziale linfoide - LIP)
- patologie sistemiche (Granulomatosis lymphocytic interstitial lung disease - GLILD con granuloma disseminati a livello epatico, splenico, intestinale, polmonare e del sistema nervoso centrale)

Neoplasie: numerosi studi clinici analizzati evidenziano un aumentato rischio di neoplasie nei pazienti con immunodeficienze primitive, sebbene una stima esatta del rischio relativo non sia ancora disponibile. Dall'analisi bibliografica emerge che l'aumento del rischio relativo di sviluppo di linfoma varia tra il 23 ed il 100% e quello di carcinoma gastrico è di circa il 50%. Le neoplasie più frequentemente osservate in pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) sono linfomi non-hodgkin (in particolare linfomi B a grandi cellule), linfoma di Hodgkin, macroglobulinemia di Waldstrom, adenocarcinoma gastrico e adenocarcinoma del colon.

7.5 EPIDEMIOLOGIA

Le immunodeficienze primitive sono patologie rare, con un'incidenza media stimata in letteratura di 6/1.000.000 ed una prevalenza stimata al 1° gennaio 2024 di 10.5 casi ogni 100.000 abitanti. Tra le immunodeficienze più comuni, si annoverano il deficit selettivo di IgA (incidenza stimata 1:600) e l'Immunodeficienza Comune Variabile (incidenza stimata 1:50.000), condizioni cliniche ad esordio in età adolescenziale o adulta. Meno frequenti, ma fatali se non trattate tempestivamente ed in modo adeguato, la agammaglobulinemia legata al sesso (incidenza stimata 1:200.000) e l'Immunodeficienza Combinata Grave (incidenza stimata 1:1.000.000) che sono le principali forme di immunodeficienza primitiva in età pediatrica.

8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA

La ricerca delle fonti di letteratura EBM/EBN, relative al problema individuato oggetto del PSDTA, ha lo scopo di definire le migliori pratiche professionali e gestionali e disegnare un Percorso "ideale" che serva da riferimento e confronto per valutare incongruenze e punti critici del Percorso "effettivo" oggetto di modifica e monitoraggio.

Il PSDTA corrente è stato redatto dopo valutazione delle principali e più recenti linee guida nazionali ed internazionali.

Di seguito è riportata la letteratura scientifica più rilevante e recente.

- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3 Suppl):S1-S46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2006. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.015
- Brodszki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020;40(4):576-591. doi:10.1007/s10875-020-00754-1

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

Nella figura seguente viene presentata la piramide di età della popolazione della Regione, con riferimento 2022 [Figura 1].

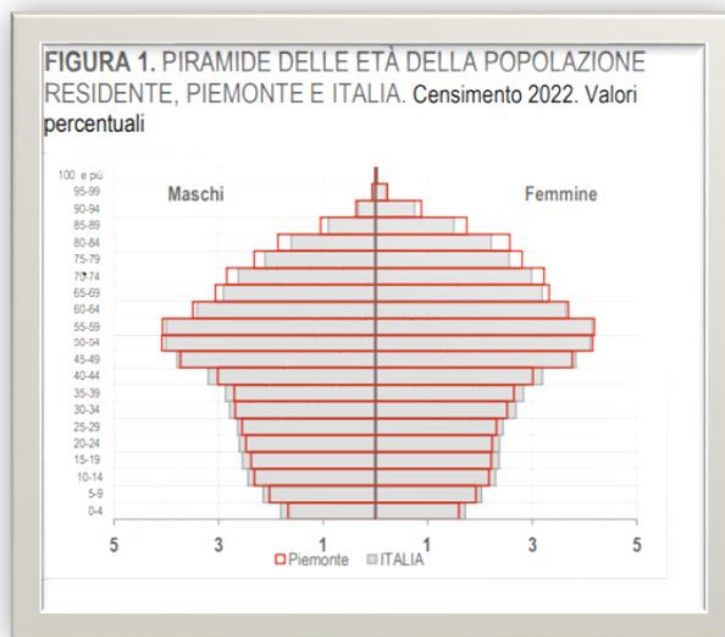


Figura 1. Piramide di età della popolazione della Regione Piemonte 2022

La risultante dell'aumento della speranza di vita, della riduzione della mortalità e della costante riduzione dei tassi di natalità, è rappresentata dall'aumento dell'indice di vecchiaia, ovvero dal rapporto percentuale tra gli over 65 e gli under 14. Pertanto, il Piemonte, al pari del resto di Italia, sta gradualmente cambiando il proprio profilo sociodemografico verso un futuro caratterizzato da una maggior prevalenza di popolazione anziana rispetto alla popolazione attiva, un cambiamento epidemiologico che risulta impattante nei diversi scenari di cura.

Il modello della rete sanitaria e sociosanitaria prevede l'organizzazione in aree funzionali omogenee, come di seguito illustrato:

- area Omogenea Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino
- area Omogenea Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino
- area Omogenea Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S.Croce e Carle di Cuneo

- area Omogenea Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU Maggiore della Carità di Novara
- Area Omogenea Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, IRCCS - AOU SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria

Nello specifico l'attuale rete sanitaria di erogazione è così configurata:

- 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL)
- Azienda Zero, costituita con D.P.G.R. n. 9 del 18.02.2022, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26
- 2 Aziende Ospedaliere e 4 Aziende Ospedaliere Universitarie (di cui 1 IRCCS)
- Distretti
- Dipartimenti di Prevenzione e Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
- Ospedali a gestione diretta ed ex Sperimentazioni Gestionali
- IRCCS pubblici e non pubblici
- Case di Cura private

Fondamentale è quindi la descrizione del contesto di riferimento locale in cui il PSDTA si sviluppa, in modo particolare riguardo agli aspetti epidemiologici e al sistema di offerta sanitario e sociosanitario.

A partire dall'analisi dei bisogni e dei flussi informativi regionali e con metodologia standardizzata sono riportate le principali informazioni relative:

- agli aspetti di natura epidemiologica, con i dati epidemiologici più rilevanti (incidenza, prevalenza, ecc.)
- al sistema di offerta a livello regionale/aziendale, con le Unità Operative sanitarie e sociosanitarie coinvolte nella gestione dei pazienti, le modalità delle loro interconnessioni e i principali dati di attività

Affinché il PSDTA si concretizzi è opportuno configurare una rete strutturata che preveda, all'interno dei due poli, territoriale e ospedaliero, l'intero ventaglio dei servizi destinati ai pazienti cronici:

- **Dipartimenti di Prevenzione:** sviluppano, in modo proattivo, le attività di Promozione della Salute e di Prevenzione, integrandosi con gli altri Servizi dei Distretti
- **Distretti:** attivano, governano e valutano i PSDTA nel territorio di propria competenza, garantendo l'opportuna integrazione tra i professionisti
- **Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS):** primo contatto dei cittadini con il Servizio Sanitario Nazionale, collaborano alla fase diagnostica e alla presa in carico, partecipano al follow up garantendo la continuità clinico assistenziale.
- **Cure domiciliari:** prendono in carico, assistono e curano le persone al proprio domicilio

- **Centri specialistici competenti per patologia:** prendono in carico i pazienti e programmano il follow up in collaborazione con le cure primarie
- **Strutture semiresidenziali territoriali:** accolgono i pazienti nelle ore diurne e permettono la loro permanenza al domicilio
- **Strutture residenziali territoriali:** forniscono interventi integrati sanitari e sociosanitari a soggetti non autosufficienti, non assistibili al domicilio
- **Strutture/Attività riabilitative:** forniscono interventi riabilitativi con finalità di recupero e/o mantenimento
- **Rete Ospedaliera (Strutture ospedaliere Hub, Spoke, Base e Area disagiata):** gestiscono l'acuzie (cronici acutizzati con polimorbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale. Occorre modulare la rete assistenziale per ciascun paziente sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. L'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio e tra attività sanitarie e sociali rappresenta il presupposto per il buon funzionamento della rete
- **Servizi sociali delle Aziende Sanitarie e Enti Gestori dei Servizi socioassistenziali:** valutano e soddisfano i bisogni sociali e assistenziali dei pazienti e dei loro familiari
- **Rete Informali:** si attivano per collaborare con i servizi sanitari, sociosanitari e sociali per ottimizzare le risposte ai pazienti e alle loro famiglie

La Rete delle malattie rare in Piemonte si organizza, secondo quanto disposto dalla normativa regionale DGR n. 21-380 del 18 novembre 2024 (aggiornamento della DGR n. 22-11870 del 2 marzo 2004).

CENTRI DI PRIMO LIVELLO

Prendono in carico il paziente e programmano il follow-up in collaborazione con MMG, PLS e i servizi delle cure primarie.

Svolgono le seguenti attività:

- diagnosi
- follow-up dei pazienti con IEI in buon controllo
- prescrizione di farmaci per la profilassi a lungo termine, previa discussione con centri di II livello e di riferimento

CENTRI DI SECONDO LIVELLO E DI RIFERIMENTO

Gestiscono le fasi di acuzie (pazienti cronici riacutizzati con poli-morbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale, al fine di modulare la rete assistenziale sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. In questo contesto è importante l'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio.

Svolgono le seguenti attività:

- diagnosi o conferma diagnostica nei casi dubbi
- follow-up dei pazienti con IEI non controllato
- presa in carico del paziente con IEI per percorsi multidisciplinari (gastroenterologia, dermatologia, pneumologia)
- terapia sostitutiva (Immunoglobuline endovenose o sottocutanee)

10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ

CRITERI DI INGRESSO

Il PSDTA è rivolto a pazienti con sospetto o diagnosi nota di immunodeficienza primaria.

Indicazioni per avvio del percorso diagnostico:

- infezioni ricorrenti, severe o atipiche (es. polmoniti, sinusiti, otiti ricorrenti)
- ritardo nella crescita o problematiche nutrizionali associate a infezioni frequenti
- manifestazioni autoimmuni o infiammatorie ricorrenti senza chiara causa
- storia familiare di immunodeficienza primaria
- reazioni avverse a vaccinazioni o infezioni gravi nei primi anni di vita

ACCESSO AL PSDTA

- Reclutamento da MMG, PLS, Pronto Soccorso, degenza ospedaliera o altri specialisti (otorinolaringoiatria, gastroenterologia, dermatologia)
- Pazienti con necessità di percorsi multidisciplinari per supporto nutrizionale, vaccinazioni personalizzate, procedure invasive

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

Perché il PSDTA si concretizzi è opportuna l'attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC (Nucleo Ospedaliero Continuità delle Cure / Nucleo Distrettuale Continuità delle Cure) per dimissione protette, cure domiciliari e riabilitazione
- PAI definiti dall'Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM)
- attivazione percorsi di transitional care nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta

11.1 SOSPETTO DIAGNOSTICO

Ruolo di MMG e Pediatra

- Identificare infezioni ricorrenti o severe, ritardo di crescita, manifestazioni autoimmuni sospette
- Raccogliere anamnesi familiare e personale
- Richiedere valutazione specialistica urgente se infezioni gravi o neutropenia/profilo linfocitario alterato
- Educare paziente e famiglia su prevenzione, gestione infezioni, segni di allarme

Ruolo di altri specialisti

Gli specialisti che intercettano il paziente nel percorso di cura, identificando i seguenti segni con difficile inquadramento diagnostico, devono prendere in considerazione il sospetto di IEI.

- Medici di pronto soccorso e infettivologi: infezioni severe o febbri ricorrenti
- Gastroenterologi: diarrea cronica, malassorbimento
- Dermatologi: eczema grave, infezioni cutanee ricorrenti
- Pneumologi: polmoniti ricorrenti, bronchiectasie sospette

Ruolo dello specialista immunologo/allergologo

- Conferma la diagnosi IEI tramite test immunologici e genetici
- Effettua la diagnosi differenziale tra forme primitive e secondarie
- Redige il Piano Terapeutico Individuale: terapia sostitutiva, vaccinazioni personalizzate, gestione infezioni
- Educa all'autogestione il paziente e al riconoscimento di crisi infettive
- Programma il follow-up

Professionalità coinvolte nella presa in carico

- Immunologo/Allergologo
- MMG
- Gastroenterologo
- Pneumologo
- Dermatologo
- Nutrizionista
- Psicologo
- Genetista
- Patologo e Medico di laboratorio

11.2 CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di immunodeficienza primitiva (IEI) può risultare molto complessa e, non è poi così infrequente trovarsi di fronte a casi di IEI isolati e/o mai riportati in letteratura. Per questo motivo può essere utile un iter diagnostico da utilizzare di fronte a un sospetto di immunodeficienza primitiva.

I criteri di allerta dal punto di vista infettivologico per l'immunodeficienza primitiva sono riportati di seguito, suddivisi per classe d'età.

Paziente pediatrico:

- più di 4 otiti all'anno
- più di due sinusiti all'anno
- più di due mesi di antibiotici all'anno
- due polmoniti in un anno
- ascessi ricorrenti (cutanei o di organi interni)
- più di due infezioni gravi all'anno
- candidiasi orale o cutanea persistente
- necessità di antibiotici per via endovenosa per eradicare le infezioni
- familiarità per immunodeficienze primitive
- ritardo di crescita o perdita di peso senza altre cause apparenti

Paziente adulto:

- più di 2 otiti all'anno
- più di 2 sinusiti all'anno in assenza di allergia respiratoria
- infezioni virali ricorrenti (es. herpes, verruche, condilomi)
- almeno 1 polmonite all'anno per più di un anno
- ascessi ricorrenti (cutanei o di organi interni)
- infezioni da micobatteri atipici
- candidiasi orale o cutanea persistente
- frequente necessità di antibiotici per via endovenosa
- familiarità per immunodeficienze primitive
- diarrea cronica con perdita di peso

Le red flags per le immunodeficienze primitive, soprattutto in ambito pediatrico, non si limitano alle infezioni ricorrenti, ma includono manifestazioni non infettive quali citopenie inspiegabili, predisposizione a neoplasie, sindromi autoinfiammatorie o altre manifestazioni autoimmuni persistenti, che richiedono un approfondimento immunologico.

Le indagini da eseguire nel sospetto di un'immunodeficienza variano a seconda della sintomatologia di esordio.

Indagini di primo livello

- Emocromo con formula
- Calculated globulins (g/L) = Proteine totali (g/L) - Albumina (g/L). Questa metodica è ampiamente utilizzata perché le Immunoglobuline costituiscono la maggior parte delle globuline sieriche; quindi, una riduzione delle globuline calcolate può suggerire una ipogammaglobulinemia. Per lo screening di deficit anticorpale, diversi studi analizzati hanno identificato cut-off specifici: valori di globuline calcolate <19–24 g/L sono associati a una sensibilità e specificità elevate per identificare pazienti con IgG <6 g/L, con sensibilità che può superare l'80% e specificità intorno al 90% a seconda della popolazione e del metodo analitico
- Immunoglobuline sieriche: un dosaggio di IgG, IgA e IgM, IgE comparato ai valori per età, dovrebbe essere effettuato in tutti i pazienti con sospetto IEI, essendo i difetti anticorpali le forme di IEI più comuni

Va considerato che un'ipogammaglobulinemia in un bambino sotto i 4 anni può rientrare in una condizione transitoria che regredisce spontaneamente quando la produzione anticorpale del bambino diviene adeguata, questa è definita ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia.

Indagini di secondo livello

- Sottoclassi IgG: identifica alcune forme di difetto immunitario specifico; il dosaggio va eseguito in bambini al di sopra dei 2 anni di età con infezioni ricorrenti
- Dosaggio anticorpale specifico: la determinazione di titoli anticorpali specifici prima e dopo 3-4 settimane dalla vaccinazione è un'utile indagine funzionale per valutare la capacità di produrre un'adeguata risposta anticorpale nel paziente; comunemente si valuta la risposta anticorpale contro il tetano e lo pneumococco
- Autoanticorpi: in particolare nei difetti umorali, come deficit di IgA e CVID, caratterizzate da particolare frequenza di fenomeni autoimmuni, può essere necessario effettuare controlli del pannello autoanticorpale
- Sottopopolazioni linfocitarie: l'analisi quantitativa al citofluorimetro delle varie sottopopolazioni linfocitarie è la metodica più diffusamente impiegata per quantificare in termini numerici la distribuzione delle varie sottopopolazioni linfocitarie (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56), il loro stato di attivazione prima e dopo stimolo (CD38, CD25, CD69, CD40L, HLA-DR) e le popolazioni naïve e memoria T e B (CD45RO, CD45RA, CD27). In casi selezionati risulta fondamentale lo studio della popolazione B secondo studio EUROCLASS e lo studio dei riarrangiamenti TCR al fine di identificare linfociti T doppi negativi a fenotipo ALPS (TCRαβ+ CD4- CD8-)
- Blastigenesi o test di linfoproliferazione: permette 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) su richiesta dell'immunologo (non ancora attualmente disponibile in Piemonte e Valle d'Aosta)
- Attività del complemento: il dosaggio dei fattori specifici C3, C4 e CH50 è quello più frequentemente disponibile e può svelare alterazioni della cascata complementare e

permettere una prima approssimativa distinzione tra difetti della via classica e della via alternativa. Un difetto della funzionalità del Complemento dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti affetti da angioedema ricorrente, malattie autoimmuni, nefrite cronica, infezioni ricorrenti da piogeni, o ancora in un secondo episodio di sepsi a qualsiasi età esso si presenti

- Test biochimici: da effettuare nel sospetto di un difetto qualitativo dell'immunità innata. La Citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 è invece un test di tipo quantitativo utilizzato per evidenziare la produzione di superossido e basato sull'utilizzo della diidrorodamina 123 come substrato fluorescente rivelatore dell'attività ossidativa
- Risposta anticorpale specifica (Tetano e Pneumococco)

Indagini di terzo livello

- Analisi molecolare: consente di analizzare la presenza di una mutazione in un gene candidato, generalmente in tempi brevi se il gene è noto. L'identificazione del difetto genetico responsabile permette di effettuare una diagnosi definitiva e soprattutto di fornire alla famiglia un adeguato counselling genetico

Il percorso previsto per la diagnosi di immunodeficienze primitive è schematizzato nel CAPITOLO 12, flow-chart 1.

11.3 CRITERI TERAPEUTICI

La terapia delle immunodeficienze primitive prevede diversi approcci di seguito specificati.

Prevenzione delle infezioni

L'infezione può essere prevenuta consigliando ai pazienti di evitare l'esposizione ambientale e non somministrando loro vaccini con virus vivi (es. vaccini contro la varicella, rotavirus, morbillo, parotite, rosolia, herpes zoster, febbre gialla, antipolio orale, anti-influenza intranasale) o BCG (bacillo di Calmette-Guérin). I vaccini per lo pneumococco, il meningococco e l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (HiB) sono i vaccini specifici raccomandati per il rischio, ma la loro efficacia varia con il grado di immunodeficienza.

Ai pazienti a rischio di infezioni gravi (es. quelli con severe combined immunodeficiency - SCID, malattia granulomatosa cronica, sindrome di Wiskott-Aldrich, o asplenia) o con una specifica infezione (es. in pazienti con *Pneumocystis jirovecii* con alterazioni dei linfociti T) possono essere somministrati antibiotici profilattici.

Nelle immunodeficienze cellulari devono essere utilizzati emoderivati provenienti da donatori citomegalovirus-negativi, per prevenire le infezioni.

Trattamento dell'infezione acuta

Dopo avere ottenuto colture adeguate, devono essere somministrati immediatamente gli antibiotici ad azione mirata contro le possibili cause. A volte, in caso di ascessi non responsivi alla sola terapia medica, può essere necessaria la chirurgia (es. per drenare ascessi).

Le infezioni virali, solitamente autolimitanti, possono causare, nei pazienti immunodepressi gravi e persistenti malattie. Gli antivirali (es. oseltamivir, peramivir o zanamivir per l'influenza, l'aciclovir per infezioni da herpes simplex e varicella-zoster, ribavirina per l'infezione da virus respiratorio sinciziale o parainfluenza 3) possono essere pertanto considerati farmaci salvavita. Il peramivir attualmente non è disponibile in Italia, in caso di necessità è necessario tener conto delle tempistiche di approvvigionamento. La ribavirina, se utilizzata in regime off-label, può essere prescritta in conformità ai percorsi autorizzativi definiti dalle commissioni farmaceutiche interne delle singole Aziende Sanitarie Regionali (ASR).

Terapia sostitutiva con Immunoglobuline

La somministrazione di Immunoglobuline sostitutive contribuisce a prevenire le infezioni. Le terapie usate in più di un disturbo da immunodeficienza primaria sono le seguenti:

- le Immunoglobuline per uso endovenoso (IgEV) costituiscono una terapia sostitutiva efficace nella maggior parte delle forme di deficit anticorpali. La dose classica è pari a 400 mg/kg 1 volta ogni 3-4 settimane; il trattamento inizia a infusione lenta. Alcuni pazienti hanno bisogno di dosi maggiori o più frequenti. Le Immunoglobuline EV (IgEV) 800 mg/kg 1 volta/mese sono utili in quei pazienti con deficit di anticorpi resistenti alle dosi convenzionali, particolarmente quelli affetti da una patologia respiratoria cronica. Alte dosi di Immunoglobuline EV (IgEV) hanno lo scopo di mantenere i livelli minimi delle IgG entro i valori normali ($> 600 \text{ mg/dL}$ o $> 6 \text{ g/L}$). Sono attualmente disponibili diversi preparati di Immunoglobuline ad uso endovenoso, alla concentrazione peso/volume (p/v) del 5% o del 10% e a contenuto di differenti residui di IgA
- le Immunoglobuline per via sottocutanea (SCIG) possono essere somministrate in sostituzione delle Immunoglobuline EV. Le Immunoglobuline per via sottocutanea possono essere somministrate a domicilio, di solito dai pazienti stessi. La dose abituale va da 100 a 150 mg/kg 1 volta/settimana. Siccome le Immunoglobuline per via sottocutanea e le Immunoglobuline EV si differenziano per la biodisponibilità, può essere necessario adattare la dose di Immunoglobuline per via sottocutanea se i pazienti erano in trattamento con Immunoglobuline EV. Con le Immunoglobuline per via sottocutanea, le reazioni al sito di iniezione sono un rischio ma, dalla letteratura analizzata, sembrano avere un minor numero di effetti avversi sistemici. Sono attualmente disponibili formulazioni di Immunoglobuline sottocute con le seguenti concentrazioni:
 - ✓ p/v del 16.5%, la somministrazione è generalmente settimanale, ma può variare o essere adattata in base all'indicazione d'uso
 - ✓ p/v del 20%, la somministrazione è generalmente settimanale, ma può variare o essere adattata in base all'indicazione d'uso

- ✓ p/v del 10% con ialuronidasi, la somministrazione è generalmente quindicinale o mensile, ma può variare o essere adattata in base all'indicazione d'uso

Prevenzione reazioni infusionali

In caso di necessità trasfusionale in pazienti con deficit completo di IgA, si raccomanda referral presso la banca del sangue di Città della Salute e della Scienza per dosaggio IgA con metodica ultrasensibile. In caso di conferma del deficit completo di IgA è necessario informare la Banca del sangue per ridurre il rischio di reazioni trasfusionali. I derivati devono essere filtrati e irradiati (15-30 Gy) per evitare le Graft-versus-Host Disease (GVHD).

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche utilizzando midollo osseo, sangue di cordone ombelicale o cellule staminali del sangue periferico di soggetti adulti è efficace per le immunodeficienze letali dei linfociti T o per le altre forme. La chemioterapia pre-trapianto non è necessaria nei pazienti senza linfociti T (es. severe combined immunodeficiency - SCID). Tuttavia, nei pazienti con funzione inalterata dei linfociti T o con deficit parziale (es. sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienza associata a funzione dei linfociti T ridotta ma non assente) è necessaria la chemioterapia pre-trapianto per assicurare la tollerabilità al trapianto. Quando non è disponibile un fratello donatore compatibile, si può utilizzare il midollo osseo aploidentico di un genitore. In alcuni casi, i linfociti T maturi che causano malattia del trapianto contro l'ospite devono essere rigorosamente eliminati dal midollo del genitore prima del trapianto midollare. Come fonte di cellule staminali può anche essere utilizzato il sangue del cordone ombelicale di un fratello HLA-compatibile. In alcuni casi, può essere usato il midollo osseo o il sangue di cordone ombelicale prelevato da un donatore non familiare compatibile, ma dopo il trapianto, sono necessari farmaci immunosoppressivi per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite, e il loro impiego ritarda il ripristino dell'immunità. La sopravvivenza dei pazienti dopo il trapianto di cellule staminali dalla bibliografia analizzata risulta essere ora $\geq 80\%$.

Targeted therapy e terapia genica

Abatacept è un farmaco biologico che agisce come modulatore della co-stimolazione T-cellulare. Tale trattamento può essere utilizzato nei pazienti con CVID complicata, nei quali sia stata identificata una mutazione del gene CTLA-4. Tale farmaco, se utilizzato in regime off-label, è prescrivibile in conformità ai percorsi autorizzativi definiti dalle commissioni farmaceutiche interne delle singole Aziende Sanitarie Regionali (ASR).

La terapia genica è una delle applicazioni più avanzate nel trattamento dell'immunodeficienza combinata grave legata al deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID). La terapia genica che usa vettori retrovirali gamma è stata utilizzata per il deficit di adenosina deaminasi (un tipo di immunodeficienza grave combinata), e ha portato all'inserimento di un vettore nell'oncogene, dando alcuni benefici. Al momento della stesura del PSDTA questa procedura non è ancora stata implementata in Piemonte e Valle d'Aosta.

Leniolisib è una terapia mirata approvata per il trattamento dell'immunodeficienza legata a PI3Kδ (sindrome APDS, o Activated PI3K Delta Syndrome), una condizione rara che causa linfoproliferazione, infezioni ricorrenti, autoimmunità e predisposizione a tumori. Al momento della stesura del PSDTA questo farmaco non è in commercio in Italia.

11.4 GESTIONE DELLA MALATTIA

Fase di stabilità:

- terapia sostitutiva programmata se indicata
- vaccinazioni personalizzate e profilassi antimicrobica secondo rischio
- piano scritto di gestione infezioni e complicanze
- telemonitoraggio se disponibile

Educazione terapeutica:

- riconoscimento precoce di infezioni gravi
- gestione domiciliare sicura delle Immunoglobuline (se sottocutanee)
- conoscenza dei fattori di rischio e prevenzione
- counselling familiare e screening genetico

Riacutizzazioni:

- attivare immediatamente il piano terapeutico d'emergenza
- contattare Centro di riferimento e chiamare il 112
- rivalutazione post-episodio e aggiustamento terapia

Follow-up:

- ogni 3-6 mesi per pazienti con IEI moderate-severe o in terapia sostitutiva
- annuale per pazienti stabili
- quanto prima possibile dopo infezioni significative o complicanze

Medicina di Genere:

- considerare differenze di genere nella risposta immunitaria e nelle complicanze
- counselling preconcezionale e gestione multidisciplinare della gravidanza

Ulteriori elementi da prendere in considerazione sono riferiti agli specifici bisogni riabilitativi, assistenziali e le fragilità.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori e occupazionali

I piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto devono essere presi in considerazione:

- livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato
- frequenza e durata degli interventi riabilitativi, tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio

Bisogni assistenziali ed educativi

I contenuti riferibili al diritto allo studio sono descritti nella DGR 50-7641 del 21/5/2014 - "Approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la Regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo".

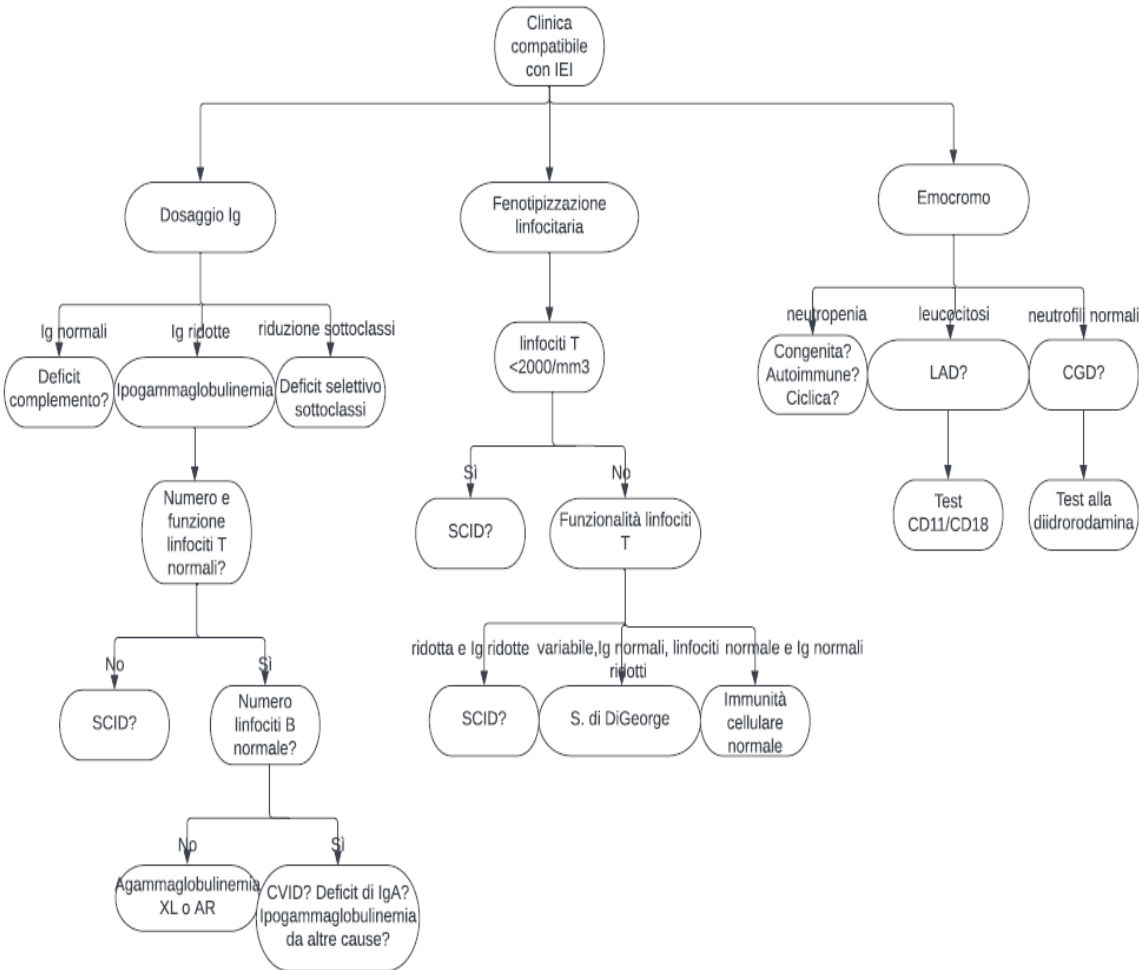
Fragilità/risorse sociali e previdenziali

Prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- rete familiare, informale e istituzionale
- abitazione/territorio
- condizioni economiche e diritti esigibili
- esenzioni dalla spesa sanitaria ovvero in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG160)
- richiesta di invalidità civile e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA

La flow-chart relativa alla diagnostica delle immunodeficienze primitive è illustrata nella figura che segue.



Flow-chart 1. Diagnostica immunodeficienze primitive

Nella figura che segue viene presentata la matrice delle responsabilità da contestualizzata nei PSDTA aziendali/interaziendali.

Attività (esempi)	Responsabile area (esempio)	Dirigenti (esempio)	Singoli operatori (esempio)		
Prevenzione					
Presa in carico					
Valutazione					
Diagnostica					
Trattamento					
Riabilitazione					
Dimissione					
Follow-up					
Ecc.					

R) responsabile C) collaboratore

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Un punto fondamentale è rappresentato dalla diffusione ed implementazione dei contenuti del PSDTA.

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

In particolare, per la diffusione interna dovrà essere distribuito in formato cartaceo e digitale a livello regionale in tutte le strutture assistenziali preposte del SSN attraverso specifica comunicazione alle Direzioni Generali e Sanitarie delle ASL e delle AO del territorio regionale ed ai Direttori delle Strutture Semplici e Complesse interessate della Regione Piemonte, oltre che comunicate alle associazioni dei MMG.

Per la diffusione del PSDTA alla popolazione, il documento andrà veicolato (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

La formazione è uno strumento importante di disseminazione. I corsi di formazione anche a distanza (FAD), con attribuzione di crediti formativi ECM, possono essere indicati.

Per implementare il PSDTA, inoltre, i Centri di riferimento, in collaborazione con le associazioni pazienti, creeranno:

- percorsi educazionali dedicati ai pazienti
- percorsi educazionali dedicati ai caregiver
- percorsi di formazione rivolti ai MMG ed altri professionisti delle Professioni Sanitarie

14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata mediante autovalutazioni e audit:

- le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura
- gli audit interni vengono condotti da personale appartenente all'organizzazione aziendale
- gli audit esterni sono eseguiti da personale esterno all'organizzazione

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità finalizzato a ottimizzare l'assistenza al paziente e i relativi esiti, attraverso una revisione sistematica delle pratiche assistenziali rispetto a criteri precisi e l'implementazione dei cambiamenti necessari. Gli aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente in relazione a criteri espliciti. Quando indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio, e successivamente vengono effettuati monitoraggi periodici per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico
- definire criteri, indicatori e standard
- osservare la pratica e raccogliere i dati
- confrontare i risultati con gli standard
- realizzare il cambiamento

È necessaria, pertanto, una valutazione degli effetti del PSDTA e dell'impatto da esso generato sulla diagnosi e cura delle immunodeficienze acquisite.

I seguenti indicatori [Tabella 1] sono tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia.

	Denominazione	Numeratore	Denominatore	Valore osservato	Fonte dati e Periodo di rilevazione
1.	Adozione del PSDTA presso le ASR			Presenza delibera di adozione del PSDTA a livello aziendale	ASR del Piemonte
2.	Nuove diagnosi e classe età	N. nuove diagnosi di IEI e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
3.	Provenienza dei pazienti alla diagnosi	N. nuove diagnosi residenti in Piemonte	N. nuove diagnosi totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare
4.	Numero di casi trattati e classe d'età	Casi trattati per IEI e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
5.	Provenienza dei pazienti in trattamento	N. pazienti in trattamento residenti in Piemonte	N. pazienti in trattamento totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare

Tabella 1. Indicatori tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia

15. PIANO DI MIGLIORAMENTO

A seguito di audit, in relazione alle criticità evidenziate nella fase di verifica, viene pianificato l'intervento di adeguamento, riportando e dando evidenza:

- agli obiettivi (l'adeguamento nei confronti degli standard)
- alle azioni correttive e preventive da effettuare

In tale ambito è molto utile schematizzare il piano di miglioramento attraverso il diagramma di Gantt, come di seguito esplicitato.

	Obiettivi	Azioni	Tempi	Attori
1.				
2.				
3.				

16. AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento è l'attività di verifica che il gruppo di lavoro, a cadenza periodica, deve svolgere per attestare che quanto proposto nel PSDTA sia sempre in linea con le evidenze scientifiche disponibili e con le eventuali modifiche degli assetti organizzativi del lavoro in ogni ambito coinvolto dal PSDTA.

La nuova versione del PSDTA viene classificata con il numero della revisione e la data.

Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione può permettere l'aggiunta di ulteriori indicazioni, di una nuova sezione precedentemente non considerata, la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, anche, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

17. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione deve permettere una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione. Le copie emesse dei documenti vengono mantenute dai singoli Responsabili presso l'area di lavoro in cui sono necessarie entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentirne l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione da parte del personale. L'archiviazione delle diverse versioni dei PSDTA deve avvenire anche su supporto informatico.

18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA

Il PSDTA deve essere soggetto ad una valutazione di qualità periodica ai diversi livelli per verificare se sono sviluppati tutti i principali punti da trattare. La valutazione può essere effettuata sia secondo il modello della valutazione “interna” sia con il modello della “valutazione “esterna, come già in precedenza accennato.

Viene allegato il modello di analisi.

19. RIFERIMENTI

- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):81-94. doi:10.1016/j.iac.2018.08.006
- Cinetto F, Scarpa R, Pulvirenti F, Quinti I, Agostini C, Milito C. Appropriate lung management in patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(9):823-838. doi:10.1080/17476348.2019.1641085
- Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180019. doi:10.1183/16000617.0019-2018
- European Society for Immunodeficiencies (ESID). Diagnostic criteria for inborn errors of immunity (IEI) [Internet]. n.d. [consultato il 14 aprile 2026]
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-126. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077
- Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine.* 2018;36(24):3541-3554. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.061
- Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):584-593. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.051
- Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2011;31(3):315-322. doi:10.1007/s10875-011-9511-0
- Nicola S, Cinetto F, Della Mura S, Lo Sardo L, Saracco E, Vitali I, Scarpa R, Buso H, Bonato V, Discardi C, Rolla G, Felice C, Rattazzi M, Brussino L. The Importance of Endoscopy with Biopsy: Real-World Evidence of Gastrointestinal Involvement in Primary Immunodeficiency in Two Main Northern Italian Centres. *Biomedicine.* 2023;11(1):170. doi:10.3390/biomedicine11010170. PMID:36672678; PMCID:PMC9855427
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large

Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. J Clin Immunol. 2007;27(3):308-316. doi:10.1007/s10875-007-9075-1

- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1763-1770. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.004
- Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(6):1066-1075. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.012
- Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). Curr Gastroenterol Rep. 2016;18:17. doi:10.1007/s11894-016-0491-3

20. ALLEGATI

ALLEGATO 1

VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI UN PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

		No	Si
1.	Introduzione e presentazione del Documento		
2.	Redazione		
3.	Destinatari e Lista di distribuzione		
4.	Gruppo di lavoro e coordinamento		
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni		
6.	Finalità		
7.	Analisi del problema di salute/patologia oggetto del PSDTA		
8.	Letteratura scientifica e normativa		
9.	Contesto organizzativo in cui si sviluppa il PSDTA		
10.	Criteri di ingresso/eleggibilità		
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA		
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA		
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA		
14.	Monitoraggio, verifica dell'applicazione ed indicatori		
15.	Piano di miglioramento		
16.	Aggiornamento		
17.	Archiviazione		
18.	Valutazione di qualità PSDTA		
19.	Riferimenti		
20.	Allegati		

ALLEGATO 2

ANALISI DI IMPATTO DEL PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

	Criterio	No	Si	Stima impatto
	Coerenza con la metodologia regionale			
	Modifica delle attuali strutture e/o inserimento di nuove strutture			
	Modifica delle attuali tecnologie e/o inserimento di nuove tecnologie			
	Modifica degli attuali device e/o inserimento di nuovi device			
	Modifica degli attuali esami/test e/o inserimento di nuovi esami/test			
	Modifica degli attuali farmaci e/o inserimento di nuovi farmaci			
	Modifica dell'attuale personale e/o inserimento di nuovo personale			
	Modifica dell'attuale modello organizzativo e/o inserimento di un nuovo modello organizzativo			
	Individuazione di standard degli indicatori coerenti			
	Stima impatto economico			

ALLEGATO 3

VERIFICA APPLICAZIONE DEL PSDTA/AUDIT

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- 1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
- 2. definire criteri, indicatori e standard;
- 3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
- 4. confrontare i risultati con gli standard;
- 5. realizzare il cambiamento.

Indicatori utilizzati

	Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
1.	Completezza e coerenza del materiale documentale			
2.	Indicatore 1			
3.	Indicatore 2			
4.	Indicatore 3			
5.	Indicatore 4			

- Sintesi delle criticità
- Piano di adeguamento (standardizzazione o correzione)
- Monitoraggio e registrazioni della evidenza delle azioni di adeguamento effettuate

La presente copia e' conforme all'originale depositato presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino

A5-80-44-6A-76-F6-DE-9D-8A-46-68-CD-AF-C0-3C-81-B3-13-95-77

CAdES 1 di 5 del 24/08/2026 22:17:24

Soggetto: Cristian Rolle
S.N. Certificato: 18CDCEB
Validità certificato dal 07/03/2024 13:28:32 al 07/03/2027 00:00:00
Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 2 di 5 del 25/08/2026 13:09:31

Soggetto: Federica Riccio
S.N. Certificato: 2109B62
Validità certificato dal 02/07/2026 19:06:36 al 05/07/2029 00:00:00
Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 3 di 5 del 27/08/2026 12:38:29

Soggetto: Antonella Bogliolo
S.N. Certificato: 208E5EC
Validità certificato dal 23/03/2026 14:41:56 al 23/03/2029 00:00:00
Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 4 di 5 del 27/08/2026 12:44:13

Soggetto: Arturo Pasqualucci
S.N. Certificato: 1FE179E
Validità certificato dal 04/11/2025 13:03:24 al 04/11/2028 00:00:00
Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 5 di 5 del 27/08/2026 12:49:59

Soggetto: Massimo D'Angelo
S.N. Certificato: 2083FB1
Validità certificato dal 18/03/2026 09:36:54 al 18/03/2029 00:00:00
Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT