

Agammaglobulinemia



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

Quaderni pubblicati da AIP O.d.V.

- N.1** La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)
- N.2** Il sistema immunitario
- N.3** Le immunodeficienze primitive
- N.4** L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton
- N.5** Le immunoglobuline
- N.6** La malattia Granulomatosa Cronica (CGD)
- N.7** La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (sindrome di Giobbe)
- N.8** La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)

Quaderno N4 Agammaglobulinemia

Revisione maggio 2011

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione di AIP Onlus.

Finito di stampare nel mese di maggio 2011 presso Color Art, Rodengo Saiano (Bs).



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE O.d.V.

Vassilios Lougaris

Università di Brescia

Agammaglobulinemia

Definizione

La storia

A cosa è dovuta questa malattia?

Come si manifesta la malattia?

Diagnosi

Ereditarietà

Come si cura la malattia?

Consigli sulle vaccinazioni

Prognosi e Qualità di vita

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani

Università di Brescia

Contributi

Pier Angelo Tovo

Università di Torino

Paolo Rossi

Università Tor Vergata Roma

Definizione

L' Agammaglobulinemia è un'immunodeficienza ereditaria caratterizzata dall'assenza dei linfociti B circolanti e di conseguenza dall'incapacità dei soggetti affetti di produrre anticorpi (i linfociti B producono gli anticorpi, detti anche immunoglobuline) e da qui il termine agammaglobulinemia. La forma più frequente (85-90% dei casi) colpisce i soggetti di sesso maschile e corrisponde alla malattia di Bruton o agammaglobulinemia X-recessiva (in inglese: XLA cioè X-Linked Agammaglobulinemia).

In questa forma vi è una difettiva funzione di una proteina chiamata "Bruton Tyrosine Kinase" (BTK) in onore di Odgen Bruton che per primo la descrisse. L'alterazione della proteina è dovuta a una mutazione del gene che la codifica e che è situato sul cromosoma X.

Esistono però anche persone di sesso femminile affette dalla stessa malattia e persone di sesso maschile che non presentano difetti nella proteina BTK; questi pazienti sono affetti dalla forma autosomica recessiva di agammaglobulinemia (Agammaglobulinemia Autosomica Recessiva: AAR).

I geni responsabili della AAR codificano per delle proteine (catena μ , $Ig\alpha$, $Ig\beta$, $\lambda 5$) che fanno parte del complesso del recettore delle cellule B (pre-BCR, B Cell receptor) che è essenziale per la differenziazione dei linfociti B. Mutazioni in uno dei geni che codificano per queste proteine, impediscono la formazione del pre-BCR e quindi la formazione dei linfociti B. La forma X-recessiva colpisce in media un persona ogni 150.000 nati vivi, mentre la forma autosomica recessiva è molto più rara.

La storia

L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) è stata descritta per la prima volta nel 1952 da Ogden Bruton, un colonnello medico dell'esercito americano che lavorava al Walter Reed Institute, un dipartimento dove venivano inviati i casi clinici più difficili. Fu proprio lì che Bruton ebbe l'opportunità di osservare un bambino di 8 anni che aveva presentato frequenti episodi di sepsi (gravi infezioni generalizzate) nella maggior

parte dei casi dovute allo pneumococco. Ciò che colpì Bruton fu la ripetitività di questi episodi. Ebbe allora l'idea di isolare questi batteri dal sangue del paziente per utilizzarli come vaccino ma, con grande sorpresa, osservò che il paziente non era in grado di rispondere alla somministrazione del vaccino con una produzione di anticorpi.

Per un fatto del tutto occasionale, Bruton era venuto a sapere che, a pochi isolati di distanza dal Walter Reed Institute, era stata allestita dal chimico Arne Tiselius, un'apparecchiatura che consentiva di separare le proteine del sangue nelle singole frazioni (ciò che correntemente viene chiamata elettroforesi delle proteine sieriche). Decise pertanto di inviare un campione di siero del suo paziente a questo laboratorio.

Dal laboratorio gli pervenne la richiesta di inviare un secondo campione perché ci doveva essere stato un errore tecnico: infatti, l'esame eseguito aveva evidenziato assenza della frazione gamma, frazione dove migrano gli anticorpi. L'esame fu ripetuto e riconfermò l'assenza della frazione gamma. Le cose cominciarono allora a chiarirsi: mancava la frazione gamma perché il paziente non era in grado di produrre anticorpi. Bruton chiamò allora questa malattia agammaglobulinemia e il caso clinico venne pubblicato nel 1952 su una prestigiosa importante rivista scientifica pediatrica americana, che tuttora esiste: "Pediatrics".

Era stata quindi identificata la prima immunodeficienza. Bruton tuttavia non si fermò all'aspetto diagnostico, cercò di affrontare immediatamente anche l'aspetto terapeutico sulla base di un ragionamento molto semplice: se questo paziente non è in grado di produrre anticorpi, glieli si può somministrare per compensare questa mancanza.

Dobbiamo dire che Bruton, oltre che molto acuto, era anche un uomo fortunato perché la sua osservazione era avvenuta in un periodo favorevole: infatti, in quegli anni non solo si era resa disponibile la tecnica di Tiselius ma il biochimico Edwin Cohn aveva messo a punto una metodica che consentiva di separare dal plasma una frazione arricchita della componente gamma. Bruton somministrò periodicamente per via sottocutanea questa frazione al paziente ed osservò la comparsa della

frazione gamma alla elettroforesi proteica e un importante miglioramento clinico. Le immunoglobuline vennero poi somministrate anche per altre vie oltre a quella sottocutanea: per via intramuscolare e poi, con il miglioramento delle metodiche di preparazione, per via endovenosa. Al primo caso pubblicato da Bruton ne seguirono altri con le stesse caratteristiche. Con l'aumentare dei casi descritti, ci si accorse che questa malattia colpiva preferenzialmente i maschi e veniva trasmessa dalla madre che pertanto risultava portatrice sana della malattia, anche se asintomatica. Da qui il nome di agammaglobulinemia X-recessiva. La descrizione della stessa malattia in persone di sesso femminile suggerì l'esistenza anche di una forma di malattia a trasmissione autosomica recessiva.

A cosa è dovuta questa malattia?

Quando la malattia fu descritta da Bruton, poco o nulla si conosceva sui meccanismi che regolano il funzionamento del sistema immunitario.

Allora si sapeva solamente che la somministrazione di un antigene (sostanza estranea all'organismo come per esempio un batterio) era in grado di indurre la comparsa nel siero di sostanze denominate "anticorpi", o "immunoglobuline", che migravano nella frazione gamma del tracciato elettroforetico.

Solo diversi anni dopo si è visto che gli anticorpi erano costituiti da proteine diverse tra loro denominate IgG, IgA e IgM, ciascuna con funzioni e caratteristiche peculiari: le IgM sono i primi anticorpi prodotti nel corso della risposta immunitaria; le IgG sono gli anticorpi prodotti in un secondo tempo e sono quelli più importanti sia dal punto di vista quantitativo, sia per l'efficacia della protezione che esercitano; le IgA, infine, sono le immunoglobuline di superficie, cioè quelle che tappezzano le nostre mucose e che fanno una sorta di "prima linea di difesa" dagli aggressori. Questi anticorpi, inoltre, si è scoperto che venivano prodotti da particolari cellule del sangue (un particolare tipo di globuli bianchi) chiamate linfociti B, assenti nel sangue dei pazienti che erano stati iden-

tificati come “agammaglobulinemici”. Da qui si capisce come mai questi stessi pazienti non avessero anticorpi: non avevano i linfociti B!

Solo nel 1993 si è arrivati a capire perché questi linfociti B mancano nel sangue di questi pazienti. I linfociti B si formano nel midollo osseo che abbandonano per entrare nel sangue periferico una volta che sono diventati “maturi”. L’acquisizione della “maturità” è un lungo e complicato processo “a tappe” per cui da una cellula “progenitrice” si arriva al linfocita B “maturo”. Questo processo coinvolge molte molecole. Alterazioni, anche di una sola di queste molecole, impediscono la formazione dei linfociti B. Nel 1993 è stata appunto identificata una di queste molecole che poi si è dimostrata essere alterata nei pazienti affetti da XLA: la BTK (Bruton Tyrosine Kinase).

Difetti della proteina BTK sono presenti in circa l’85-90% dei pazienti affetti da Agammaglobulinemia. Il rimanente 10-15% dei pazienti è rimasto pertanto senza una causa patogenetica certa fino al 1996. A partire da tale data fino al 2007 sono stati identificati i difetti genetici responsabili di forme differenti di AAR: in successione il difetto del gene che codifica per la catena μ , per la λ_5 , per la $Ig\alpha$ e per la $Ig\beta$. Mutazioni in uno di questi geni impediscono l’assemblaggio sulla superficie del precursore dei linfociti B del BCR impedendo la formazione dei linfociti B. Di conseguenza, i linfociti B sono assenti dal sangue periferico e i pazienti affetti non avendo queste cellule, non riescono a produrre anticorpi (immunoglobuline), da cui deriva la condizione di agammaglobulinemia.

Come si manifesta la malattia?

I pazienti affetti da agammaglobulinemia giungono all’osservazione del proprio medico per un’aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche soprattutto da pneumococchi, stafilococchi e Haemophilus influenzae (batteri responsabili della maggior parte delle infezioni in questi pazienti), che compaiono dopo il primo anno o nel corso del secondo anno di vita, quando sono stati completamente eliminati gli anticorpi acquisiti

passivamente dalla madre durante la gravidanza. Le infezioni batteriche in questi pazienti hanno spesso un decorso grave, ma rispondono alla somministrazione di antibiotici, anche se di solito recidivano dopo pochi giorni o settimane dalla sospensione della terapia. Le infezioni più frequenti all'esordio della malattia sono quelle respiratorie (riniti, otiti, bronchiti e broncopolmoniti), le sepsi (infezioni generalizzate di tutto l'organismo), le piodermiti (infezioni cutanee), le osteomieliti e le artriti (infezioni dell'osso e delle articolazioni soprattutto del ginocchio e della caviglia). Anche le meningoencefaliti possono colpire il paziente agammaglobulinemico: il 5% dei pazienti hanno presentato una meningite batterica prima della diagnosi. Le encefaliti possono presentarsi anche durante la terapia sostitutiva con immunoglobuline, in questo caso sono solitamente dovute a virus (in modo particolare Echovirus) e non a batteri. L' Agammaglobulinemia può esordire anche con i sintomi di una poliomielite paralitica dopo somministrazione del vaccino antipolio attenuato (Sabin).

In linea di massima, la presentazione clinica della forma XLA (più frequente) è simile a quella delle forme AAR (più rare), anche se queste ultime presentano un grado di severità più elevato. Infatti, l'esordio di solito è più precoce e le infezioni presentano un decorso più severo. E' altrettanto vero che il numero di pazienti affetti dalle forme AAR è molto limitato non permettendo conclusioni più precise.

Diagnosi

Come abbiamo avuto modo di accennare precedentemente, fino a prima del 1993, data in cui è stato identificato il gene responsabile della forma X-recessiva di agammaglobulinemia, la diagnosi certa di XLA veniva posta in presenza di maschi con infezioni ricorrenti dai primi anni di vita che presentavano: bassi livelli di immunoglobuline sieriche, assenza dei linfociti B circolanti e presenza di una storia familiare positiva (cioè, presenza di maschi affetti in altre generazioni). Tuttavia questi tre criteri venivano soddisfatti solo nel 30-40% dei pazienti dal momento che nel

restante 60-70% la storia familiare era negativa; pertanto in questi ultimi la diagnosi di XLA poteva essere solo presunta ma non certa. L'identificazione del gene responsabile della malattia e quindi la possibilità di analizzare questo gene consente attualmente di porre diagnosi con certezza anche nei casi con storia familiare negativa: in questi casi si esegue l'analisi di mutazione del gene BTK e se si dimostra presenza di mutazione, la diagnosi è certa.

Nel caso di pazienti di sesso femminile e maschile che soddisfano i criteri immunologici di agammaglobulinemia (vedi sopra) e che, nel caso di maschi, non presentano mutazioni di BTK, si pone diagnosi di presunta agammaglobulinemia autosomica recessiva. La ricerca di mutazioni nei geni responsabili della forma AAR, consentirà di porre una diagnosi di certezza. In ogni caso, in circa il 5% dei pazienti con agammaglobulinemia non è stato al momento identificato il difetto genetico.

Ereditarietà

L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) è una malattia genetica trasmessa dalla madre portatrice sana ai figli maschi. La madre portatrice non presenta la malattia perché, pur avendo su un cromosoma X il gene mutato per la malattia, presenta sull'altro cromosoma X il gene normale in grado di svolgere la normale funzione. Il maschio invece presenta un solo cromosoma X per cui se la madre gli trasmette il cromosoma X "malato" il maschio risulterà affetto dalla malattia. Ciò significa che, statisticamente, le donne portatrici sane della malattia hanno il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai loro figli maschi perché hanno il 50% di probabilità di trasmettere loro il cromosoma X "malato".

Sono disponibili attualmente dei test molecolari che consentono di identificare nelle femmine lo stato di portatore di malattia e quindi di predire il rischio di trasmettere la malattia ai figli maschi.

E' inoltre possibile, in una donna portatrice sana, eseguire una diagnosi prenatale nel caso la gravidanza sia di un figlio maschio.

Per quanto riguarda le forme autosomiche recessive, entrambi i genitori

sono portatori di una mutazione a carico dello stesso gene. Avendo però l'altro gene sano (non mutato), non presentano nessuna sintomatologia. La presenza di due geni mutati causa la malattia. Di conseguenza, il rischio di avere un figlio malato di AAR, se entrambi i genitori sono portatori di un gene mutato, è del 25%.

Come si cura la malattia?

Il trattamento dei pazienti affetti da agammaglobulinemia (sia X-recessiva che autosomica recessiva) consiste nella terapia sostitutiva con immunoglobuline. Questo trattamento risponde ad un principio generale secondo il quale, se una malattia è dovuta alla mancata produzione di una sostanza normalmente prodotta dall'organismo, la terapia di prima scelta consiste nella somministrazione della sostanza carente (terapia sostitutiva).

In medicina ci sono molti esempi di questo tipo: il diabete è dovuto alla mancata produzione di insulina, la terapia del diabete si avvale della somministrazione di insulina; alcune condizioni di ipotiroidismo sono dovute alla mancata produzione degli ormoni tiroidei, la terapia si avvale della somministrazione di questi ormoni; alcune condizioni di bassa statura sono dovute alla mancata produzione dell'ormone della crescita e la terapia consiste nella somministrazione di questo ormone; si potrebbero citare molte altre malattie di questo tipo. L' Agammaglobulinemia non fa eccezione a questa regola: l'organismo di questi pazienti non è in grado di produrre le immunoglobuline, ebbene, si somministrano dall'esterno e la via più comunemente usata è quella endovenosa. Lo scopo della terapia è quello di fare raggiungere al paziente livelli di immunoglobuline nel sangue tali che lo possano proteggere dalle infezioni (cioè innalzare il livello delle IgG del sangue oltre 500 mg/100 ml). Per ottenere questo scopo in genere sono sufficienti 400 mg di immunoglobuline per ogni kg di peso corporeo da somministrare in vena ogni 21 giorni. E' ovvio che se il dosaggio di 400 mg non consente di raggiungere livelli > di 500 mg/dl, la dose di immunoglobuline da somministrare

può essere aumentata a 500 o 600 mg/kg o alternativamente la dose di 400 mg/kg può essere somministrata ogni 15 anziché ogni 21 giorni. Ci sono delle situazioni, esempio infezioni acute in corso, in cui il consumo delle immunoglobuline nel sangue è molto più veloce ed allora l'intervallo tra una somministrazione e l'altra potrà essere ridotto per poi venire riportato a 21 giorni una volta superata la fase acuta.

Da diversi anni è stata introdotta anche in Italia la possibilità di eseguire la terapia sostitutiva per via sottocutanea. L'efficacia di questa via di somministrazione è assolutamente sovrapponibile a quella per via endovenosa, ma rispetto a quest'ultima presenta alcuni vantaggi. La terapia può essere eseguita a domicilio, ovviamente dopo un utile periodo di addestramento in ospedale, mentre il paziente guarda la televisione o legge un libro. Non dovendo recarsi in ospedale e potendo somministrare le immunoglobuline alla sera dopo il lavoro o la scuola, il paziente riduce significativamente i giorni di assenza. Il carico totale di immunoglobuline mensile, che corrisponde a circa 400 mg/Kg/mese, va suddiviso in somministrazioni settimanali di circa 100 mg/Kg. Gli effetti collaterali della somministrazione per via sottocutanea sono minimi e principalmente di tipo locale. Le reazioni avverse gravi sono meno frequenti rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Infatti diversi pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento sostitutivo per via endovenosa per reazioni avverse gravi (shock anafilattico) hanno mostrato una buona tollerabilità alla somministrazione per via sottocutanea.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline dovrà essere affiancata da una tempestiva e adeguata terapia antibiotica in corso di ogni episodio infettivo nonché da una adeguata fisioterapia respiratoria nel caso di compromissione polmonare. Nel paziente agammaglobulinemico non bisogna avere paura di somministrare l'antibiotico: in corso di infezione l'antibiotico è un farmaco salva vita! La terapia sostitutiva con immunoglobuline va eseguita per tutta la vita.

Terapie più risolutive quali il trapianto di midollo osseo o la terapia geni-

ca sono attualmente ancora in fase di studio. In questi ultimi anni sono stati sviluppati, nel modello murino, approcci di terapia genica per la forma X recessiva di agammaglobulinemia con risultati promettenti.

Se le prove di sicurezza e di efficacia di questi modelli saranno all'altezza delle aspettative, non è da escludere che in un prossimo futuro, si spera non molto lontano, si possano sperimentare questi modelli anche nell'uomo.

Consigli sulle vaccinazioni

I pazienti con agammaglobulinemia non devono ricevere vaccini costituiti da virus vivi-attenuati, come i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e come il vaccino anti poliomielite tipo Sabin (il vaccino che viene somministrato per via orale). E'infatti possibile che nei pazienti con agammaglobulinemia i vaccini vivi possano trasmettere malattie invece che prevenirle. Le vaccinazioni praticate con microrganismi uccisi (vaccino antipertosse) oppure con derivati purificati (tossoidi tetanico, difterico, ecc.) sono invece del tutto innocue ma inefficaci visto che i pazienti affetti da agammaglobulinemia non hanno la capacità di rispondere ai vaccini con la produzione degli anticorpi. Pertanto il paziente con XLA o AAR non va vaccinato e la protezione contro le infezioni sarà svolta dalle immunoglobuline periodicamente somministrate.

Le vaccinazioni vengono eseguite a partire dai primi mesi di vita, età in cui generalmente è possibile che la diagnosi di agammaglobulinemia non sia ancora stata posta. Dal momento che i vaccini somministrati a partire dai primi mesi di vita sono costituiti da proteine purificate o da virus inattivati (IPV) il problema di complicanze da vaccino non si pone. In quei casi in cui è stato somministrato il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (virus vivi attenuati), perché la diagnosi è stata posta dopo il primo anno di vita, non si sono osservate complicanze da vaccino.

Prognosi e qualità di vita

La prognosi della agammaglobulinemia è significativamente migliorata rispetto alle decadi precedenti, e questo è dovuto in larga misura ad una diagnosi precoce e ad un altrettanto precoce inizio della terapia elettiva che consiste nella somministrazione di immunoglobuline e in un adeguata e tempestiva terapia antibiotica. Da ciò risulta come sia importante aumentare la conoscenza presso i medici sulla esistenza di queste malattie e informarli su quali siano i campanelli d'allarme per sospettarle al fine di pervenire ad una diagnosi precoce, prima cioè che si siano instaurate le complicanze (in modo particolare le complicanze polmonari) che rappresentano tuttora una delle cause più importanti di morbilità e mortalità. Il trattamento sostitutivo con immunoglobuline ha pressochè annullato le infezioni sistemiche, come le sepsi, che costituiscono una delle cause maggiori di morbilità e mortalità. Le infezioni delle vie respiratorie invece non sono completamente controllate dalla terapia sostitutiva con immunoglobuline perché queste infezioni si verificano anche durante il periodo di follow-up e il loro ripetersi è una delle cause di sviluppo di complicanze polmonari nonostante un adeguato trattamento sostitutivo. In parte questo è dovuto al fatto che le immunoglobuline somministrate non raggiungono in quantità sufficiente le superfici mucose dove la loro presenza è richiesta per bloccare l'ingresso dei patogeni. Ecco perché è importante associare, ovviamente su indicazione del medico che segue il paziente, alla terapia sostitutiva, la fisioterapia respiratoria che, impedendo il ristagno di muco e di secrezioni a livello bronchiale, riduce il rischio di complicanze infettive.

Diagnosticati precocemente e altrettanto precocemente ed adeguatamente trattati, questi pazienti possono condurre una vita sovrapponibile a quella dei loro coetanei sani. Ovviamente sono necessari periodici controlli clinici ed una adeguata informazione dei genitori e del paziente su norme comportamentali e ambientali da tenere, al fine di garantire e mantenere questa buona qualità di vita.

Chi siamo

Aip O.d.V. riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute. È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una Organizzazione di Volontariato (O.d.V.), iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia. AIP O.d.V. è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP O.d.V. supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP O.d.V. aderisce all'IPOPI (International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le immunodeficienze primitive.

Obiettivi

- Creare una "rete" di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità;
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP;
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico;
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle immunodeficienze primitive;
- Favorire una "rete" nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP;
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi;
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.

Comitato Scientifico Senior

Coordinatore: Prof. Alessandro Plebani (Brescia)

Prof. Agostini Carlo (Padova)

Prof. Aiuti Alessandro (Milano)

Prof.ssa Azzari Chiara (Firenze)

Prof. Badolato Raffaele (Brescia)

Prof.ssa Cancrini Caterina (Roma)

Prof.ssa Chessa Luciana (Roma)

Prof.ssa Duse Marzia (Roma)

Prof. Lunardi Claudio (Verona)

Prof. Martino Silvana (Torino)

Prof. Martire Baldo (Bari)

Prof. Matucci Andrea (Firenze)

Prof. Notarangelo Luigi (USA)

Prof.ssa Pietrogrande M. Cristina (Milano)

Prof.ssa Quinti Isabella (Roma)

Prof.ssa Russo Giovanna (Catania)

Prof.ssa Soresina Annarosa (Brescia)

Prof. Spadaro Giuseppe (Napoli)

Contatti

Sede Legale: c/o Cattedra di Clinica Pediatrica

Università degli Studi di Brescia;

Piazzale Spedali Civili, 1; 25123 Brescia (BS)

Segreteria: c/o Casa delle Associazioni,

Via Giovanni Cimabue, 16; 25134 Brescia (BS).

Tel.: 39 3510269978

e-mail: info@aip-it.org

website: www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

- Online Paypal dell'Associazione - conto Pay Pal dell'Associazione con carta di credito o prepagata l'indirizzo email info@aip-it.org
- c/c Postale: n. 11643251 intestato a: Associazione per le Immunodeficienze PrIMITIVE-O.d.V.
- c/c Bancario B.C.C. di Busto Garolfo e Buguggiate; Fil. di Busto Garolfo (MI); Via Manzoni 50. Iban IT44E0840432690000000028751

Dona il tuo 5X1000 ad AIP O.d.V. C.F. 98042750178



SEDE LEGALE

c/o Cattedra di Clinica Pediatrica
Università degli Studi di Brescia;
Piazzale Spedali Civili, 1; 25123 Brescia (BS)

SEGRETERIA

c/o Casa delle Associazioni,
Via Giovanni Cimabue, 16; 25134 Brescia (BS)

e-mail: info@aip-it.org
www.aip-it.org