

La Malattia Granulomatosa Cronica



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 N6 La Malattia Granulomatosa Cronica (CGD)

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.

**Baldassarre Martire
Domenico De Mattia**

Università di Bari

La Malattia Granulomatosa Cronica (CGD)

Definizione

Come avviene l'eliminazione (killing) dei microrganismi?

Cosa avviene nella CGD?

Ereditarietà

Caratteristiche cliniche della CGD

Diagnosi

Come si cura la malattia?

Come si può ridurre il rischio di infezione?

Prospettive di vita

Come si vive la malattia (esperienza di una famiglia)

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani

Università di Brescia

Contributi

Antonio Di Mauro

Università di Bari

Che cos'è la Malattia Granulomatosa Cronica?

La Malattia Granulomatosa Cronica (CGD), descritta per la prima volta nel 1957 contemporaneamente da B.H. Landing e R.A. Good, rappresenta un raro gruppo di alterazioni genetiche ereditarie che colpiscono il sistema immunitario, caratterizzate dalla incapacità delle cellule fagocitiche (granulociti neutrofilii, eosinofili, monociti e macrofagi) di uccidere i microorganismi fagocitati.

La malattia colpisce in media 1 : 250.000 nati vivi.

I soggetti affetti vanno incontro a frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine dal caratteristico aspetto granulomatoso delle lesioni infiammatorie, da cui prende il nome la malattia.

Come avviene il killing dei microorganismi?

Una volta giunti nel sito del focolaio infiammatorio i fagociti, che sono globuli bianchi che circolano nel sangue, svolgono la loro azione antimicrobica attraverso l'ingestione ("fagocitosi") e l'eliminazione intracellulare ("killing") dei microorganismi responsabili dell'infezione. L'attività microbica dei fagociti è essenzialmente legata alla capacità della cellula di produrre molecole come lo ione superossido (O_2^-), perossido di idrogeno (H_2O_2) ed ipoclorito (HOCl) che danneggiano la membrana del battere fagocitato provocandone la morte. Il processo metabolico che porta alla formazione di questi prodotti reattivi dell'ossigeno è definito "burst respiratorio". Un ruolo essenziale nella produzione dello ione superossido è svolto dal sistema della nicotinamide-adenina-dinucleotide-fosfato-ossidasi (NADPH-ossidasi). Questo enzima serve al trasporto degli elettroni che, nel corso della attivazione metabolica del fagocita, porta alla riduzione dell'ossigeno molecolare (O_2) a ione superossido (O_2^-). L'enzima NADPH-ossidasi è un complesso multimolecolare costituito da due proteine, la p22 e la gp91 phox endovate nella membrana cellulare e su quella dei granuli specifici e delle vescicole secretorie del granulocita neutrofilo, dove formano il complesso denominato citocromo b 558, e da due subunità citoplasmatiche, la p47 e p67phox. Altre due proteine citoplasmatiche p40phox e rac svolgono un ruolo di regolazione del complesso p47/p67phox nei fagociti a riposo. L'attivazione cellulare che segue alla fagocitosi del microorganismo, induce il passaggio di queste molecole dal citoplasma alla membrana e il loro assemblaggio a formare il complesso

enzimatico capace di svolgere la piena attività ossidasica. La sintesi di ciascuna di queste subunità proteiche è controllata da geni diversi.

Cosa succede nella CGD?

Nella CGD una delle proteine formanti la NADPH-ossidasi è assente, ridotta o funzionalmente difettiva. Questo fa sì che la fagocitosi avvenga normalmente ma il fagocita non è più in grado di produrre i metaboliti tossici dell'ossigeno e pertanto i microorganismi fagocitati sopravvivono all'interno delle cellule diventando peraltro difficilmente raggiungibili dagli anticorpi e dalla maggior parte degli antibiotici. La CGD può essere causata dal difetto di ciascuna delle subunità proteiche costitutive la NADPH ossidasi e ciò spiega l'eterogeneità clinica della malattia.

Esistono infatti differenti tipi di CGD (tabella 1) :

Proteina alterata	Locus genico	Ereditarietà	Sottotipo ^a (%)	Frequenza dei casi (%)
gp91phox	Xp21	XL	X91 ⁰	55-60
			X91 ⁻	5
			X91 ⁺	1-3
p22phox	16p24	AR	A22 ⁰	5
			A22 ⁺	1
p47phox	7q11.23	AR	A47 ⁰	25
p67phox	1q25	AR	A67 ⁰	5
			A67 ^{+/-}	<1
p40phox	22q13.1	AR	A40 ^{0/+}	/

Tabella 1. ^a La soprascritta indica che la proteina viene espressa in quantità normale (+), ridotta (-) o è assente (0).

Come si trasmette la malattia?

In circa il 70 % dei casi la CGD è dovuta a mutazione del gene che codifica per la subunità gp91 phox che si trova sul braccio piccolo del cromosoma X. La malattia viene quindi trasmessa dalla madre "portatrice" ai figli maschi. La madre portatrice non è malata perché, pur avendo un cromosoma X con il gene mutato, presenta sull'altro cromosoma X il gene normale in grado di svolgere la sua funzione.

La probabilità di una donna portatrice di trasmettere la malattia al figlio maschio è del 50%, essendoci il 50% di possibilità di trasmettere il cromosoma X “malato”.

È inoltre da ricordare che circa 1/3 delle forme legate al sesso è causato da mutazioni de novo e in questo caso i test diagnostici risultano normali anche nelle

CGD X Linked	Possibilità di contrarre la malattia		Possibilità di essere portatore	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
padre con CGD e madre sana	0%	0%	0%	100%
padre con CGD e madre portatrice	50%	50%	0%	50%
padre e madre entrambi con CGD	100%	100%	0%	0%
padre sano e madre con CGD	100%	0%	0%	100%
padre sano e madre portatrice	50%	0%	0%	50%

CGD autosomica recessiva	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
un genitore sano e l'altro affetto da CGD	0%	0%	100%	100%
un genitore sano e l'altro portatore	50%	50%	50%	50%
entrambi i genitori affetti da CGD	100%	100%	0%	0%
un genitore sano e l'altro portatore	0%	0%	50%	50%
entrambi i genitori portatori	25%	25%	50%	50%

Tabella 2. Le probabilità che hanno soggetti malati di CGD di avere figli affetti dalla stessa malattia.

presunte portatrici. Nel restante 30% dei casi la CGD è dovuta a mutazioni dei geni che codificano per le altre subunità proteiche del complesso enzimatico NADPH-ossidasi e che si trovano su cromosomi non sessuali, cosiddetti autosomi. In questo caso la trasmissione della malattia avviene con modalità autosomica recessiva e può pertanto colpire ugualmente entrambi i sessi. Genitori entrambi portatori sani possono trasmettere la malattia nel 25% dei casi, oppure

trasmettere lo stato di portatore sano al 50% della prole. Nel restante 25% i figli risulteranno sani (tabella 2).

Biologia molecolare della CGD

CGD X recessiva

A carico del gene CYBB sono state identificate tutte le possibili mutazioni; ad oggi ne sono state descritte 681. Nella maggior parte dei casi si tratta di delezioni, mutazioni nonsense, missense e del sito di splicing. Il gene CYBB può essere interessato da estese delezioni che possono coinvolgere altri geni vicini. In questo caso i pazienti saranno affetti anche da altre sindromi come la distrofia muscolare di Duchenne, la retinite pigmentosa e la sindrome di McLeod: anemia emolitica con acantocitosi dovuta alla delezione del gene che codifica per una proteina eritrocitaria necessaria per l'espressione degli antigeni Kell.

CGD autosomica recessiva

Meno numerose sono le mutazioni identificate per la malattia autosomica recessiva, con maggiore eterogeneità del difetto molecolare per la forma Ap67 rispetto alla Ap47.

Correlazione genotipo-fenotipo

Studi di caratterizzazione molecolare condotti su ampie corti di pazienti, fra cui quello del registro italiano, non hanno dimostrato nessuna significativa correlazione tra difetto genetico e gravità della malattia. I pazienti con CGD X-recessiva hanno generalmente un decorso clinico più grave di quelli con la forma autosomica-recessiva. Ciò suggerirebbe un ruolo più critico del complesso di membrana b558 nel processo ossidativo di quanto non lo sia quello svolto dalle proteine citosoliche, o l'intervento di meccanismi ausiliari ossigeno indipendenti. Nel gruppo di pazienti con XCGD vanno distinti inoltre quelli con fenotipo X91⁰ e X91⁺ da quelli X91⁻. In via generale questi ultimi, avendo una attività ossidasi-residua del 10-30%, hanno un decorso clinico migliore rispetto ai primi. In alcuni casi anche le portatrici possono presentare manifestazioni cliniche simili a quelle dei soggetti affetti. In genere questo accade quando per un fenomeno di ionizzazione estrema le donne portatrici hanno un numero di fagociti normali inferiori al 10%.

Caratteristiche cliniche della CGD

Tutti gli organi possono essere interessati dalla malattia (tabella 3).

Per quanto le infezioni polmonari, linfonodali e cutanee siano le più frequenti, non sono rare localizzazioni inconsuete dell'infezione, come al muscolo, rene, pericardio e sistema nervoso centrale (figura 1).

Molto frequenti (30-50%)	Frequenti (10-30%)	Sporadiche (< 10%)
Polmoni	Orecchio medio	Ascesso cerebrale
Cute	Ascesso epatico	Congiuntivite/corioretinite
Apparato digerente	Sepsi	Ascesso perirettale
Linfonodi	Osteomielite	

Tabella 3. Localizzazione dei processi infettivi nella Malattia Granulomatosa Cronica.

La diffusione dell'infezione è facilitata dal fatto che i leucociti, che hanno fagocitato ma non ucciso i microrganismi nella sede dell'infezione primitiva, possono di fatto trasportarla a distanza.

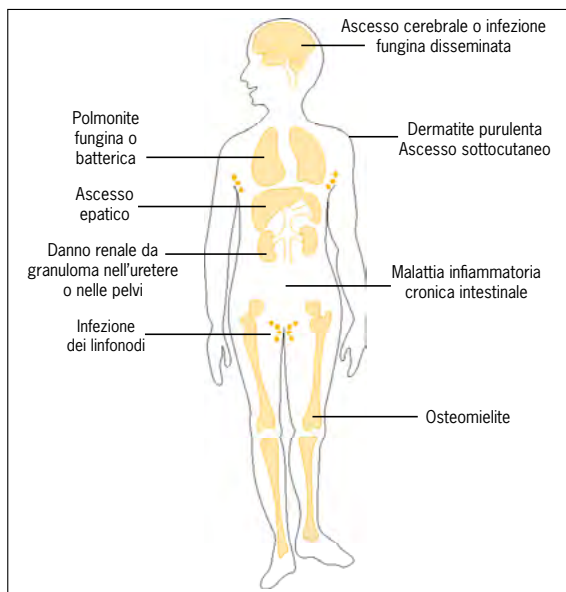


Figura1. Comuni sedi di infezione nella CGD.

Caratteristiche peculiari dell'infezione sono l'elevata frequenza, il tipo di agente eziologico e l'evoluzione granulomatosa delle lesioni infiammatorie. Questi granulomi, costituiti da cellule giganti e macrofagi ripieni di lipidi, provocano distruzione dei parenchimi e determinano frequentemente ostruzione meccanica del tratto gastrointestinale ed urinario con

conseguente necessità di drenaggio o di rimozione chirurgica.

I microrganismi patogeni più frequentemente in causa sono rappresentati da funghi (*Aspergillus fumigatus* e *Candida*) e batteri catalasi positivi (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, etc.).

Infezione da *Aspergillo* a qualsiasi età

Infezione da *Serratia* a qualsiasi età

Osteomielite

Linfadenite da *Stafilococco*

Ascesso epatico

Colite granulomatosa

Ostruzione delle vie aeree e/o digestive e/o urinarie da flogosi granulomatosa

Tabella 4. Campanelli d'allarme che devono far pensare ad una Malattia Granulomatosa Cronica.

L'enzima catalasi, infatti, consente ai batteri che lo producono di inattivare l' H_2O_2 da essi stessi prodotta impedendone l'autodistruzione.

I primi sintomi della malattia compaiono generalmente nei primi due anni di vita; la CGD autosomica recessiva però, essendo generalmente meno grave, può restare misconosciuta fino alla tarda infanzia o all'adolescenza. Alcuni segnali di allarme dovrebbero essere ben conosciuti dal pediatra curante e far sorgere il sospetto diagnostico di una CGD (tabella 4).

Patologia non infettiva

I dati del registro italiano e di altri registri internazionali dimostrano una sempre più alta morbilità dei pazienti con CGD verso patologie a carattere infiammatorio e/o autoimmune, soprattutto a carico dell'apparato digerente e osteoarticolare, la cui eziopatogenesi è ancora poco chiara.

Diagnosi

Si basa sulla dimostrazione del deficit del burst respiratorio dei granulociti neutrofili mediante citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 (DHR). È un test quantitativo che utilizza la DHR come substrato fluorescente rivelatore dell'attività ossidativa. Questo test ha il vantaggio di una elevata sensibilità e può essere eseguito sul sangue in toto anche a distanza di 24 ore dal prelievo. Rappresenta

ormai il test diagnostico di scelta e in molti laboratori ha sostituito tutti gli altri. L'analisi di mutazione, cioè la identificazione del difetto genetico, consente attualmente di porre diagnosi di certezza e di eseguire la diagnosi prenatale fin dalla decima settimana di gestazione mediante l'analisi del DNA sui villi coriali, in quei casi in cui sia stata già identificata la mutazione in un altro membro affetto della famiglia.

È questo uno dei motivi per cui è importante effettuare la caratterizzazione genetica di tutti i casi identificati. Prima di procedere alla diagnosi prenatale è indispensabile che la coppia venga avviata alla consulenza genetica, nel corso della quale dovranno essere dettagliatamente illustrate le problematiche della malattia e le possibilità di cura attualmente disponibili.

Come identificare lo stato di portatore

L'identificazione dei portatori della forma X-recessiva può essere eseguita ricercando la presenza di un pattern a mosaico di neutrofili ossidasi positivi e negativi mediante citofluorimetria a flusso con diidrorodamina.

L'identificazione dei portatori della forma autosomica recessiva è molto più difficile, poiché l'attività dell'enzima e anche l'espressione delle proteine autosomiche risultano essere normali. In questi casi occorrerà eseguire l'analisi diretta della mutazione.

Come si cura la malattia?

Quale norma generale all'approccio al paziente con CGD, va ricordato che ogni episodio infettivo è potenzialmente pericoloso per cui è necessario fare ogni sforzo per isolare il microrganismo in causa, ponendo particolare attenzione all'Aspergillo. Bisognerà quindi istituire tempestivamente una antibioticoterapia aggressiva con farmaci in grado di attraversare la membrana cellulare del fagocita e di concentrarsi all'interno delle cellule. Nelle situazioni più gravi si può ricorrere alla terapia con concentrati granulocitari, altre volte può essere necessario il drenaggio degli ascessi o la resezione chirurgica dei granulomi resistenti alla terapia medica.

Come si può ridurre il rischio di infezione?

Una volta posta la diagnosi di CGD il primo provvedimento terapeutico da attuare consiste nel prevenire le infezioni attraverso le seguenti misure:

- *Profilassi farmacologica*
- *Norme comportamentali (vedi quadro sinottico)*
- *Vaccinazioni*

Profilassi farmacologica

L'associazione di *cotrimossazolo* e *itraconazolo* è universalmente utilizzata per la profilassi a lungo termine delle infezioni rispettivamente batteriche e fungine; in caso di allergia ai sulfamidici o di favismo occorre utilizzare la dicloxacillina al posto del cotrimossazolo.

Interferone γ

Questa molecola è una citochina in grado di potenziare la produzione di metaboliti tossici dell'ossigeno da parte dei fagociti e di indurre un più efficace killing batterico, micotico e di patogeni protozoari. Ad oggi tuttavia non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso del IFN- γ nella profilassi continua dei pazienti con CGD. L'utilizzo di tale citochina per scopi terapeutici viene pertanto lasciato nella disponibilità dell'armamentario terapeutico e della esperienza del singolo Centro.

Vaccinazioni

Tutte le vaccinazioni inserite nel normale calendario vaccinale possono essere somministrate, inclusa la vaccinazione antiinfluenzale stagionale. *Unica controindicazione è rappresentata dalla vaccinazione antitubercolare con BCG per il rischio di miliare disseminata.*

Prospettive di vita

Malgrado i progressi realizzati negli ultimi anni nella profilassi e nella terapia delle infezioni, questa malattia resta caratterizzata da una bassa qualità di vita e da una elevata mortalità. Le cause possono essere ascritte a:

- lunghe e frequenti ospedalizzazioni
- ridotta compliance ad eseguire la profilassi farmacologica per tutta la vita
- difficoltà a prevenire le sequele infiammatorie croniche e i danni d'organo permanenti.

Norme comportamentali

- Curare l'igiene personale e in particolare quella del cavo orale: lavare i denti due volte al giorno con perossido di idrogeno e pasta dentifricia al bicarbonato, usare collutorio per ridurre la possibilità di gengiviti.
- Evitare di bere alcolici e di fumare (il tabacco contiene Aspergillo).
- Prevenzione della stipsi.
- Evitare granai, grotte e altre aree polverose o umide (Aspergillo).
- Per evitare l'inalazione di una ingente quantità di funghi, si consiglia di non lavorare in ambienti con muffa, fieno, schegge di legno, erba tosata e altri scarti di erba o legna che appaiano marci o con funghi.
- Assumere antibiotici prima e dopo qualsiasi trattamento ortodontico.
- Lavare profondamente ogni taglio o abrasione con acqua e sapone, proseguire con un antisettico ed infine risciacquare con perossido di idrogeno; qualsiasi arrossamento o irritazione attorno all'area interessata, presenza di pus o febbre, deve essere comunicata al proprio medico al suo primo manifestarsi.
- Non utilizzare campi da gioco con trucioli di legno ma con superficie liscia o ghiaia.
- Se si pratica del giardinaggio cercare di indossare una mascherina per filtrare l'aria.
- Evitare di piantare piante in casa, la muffa spesso cresce nel terreno.
- Se si posseggono fiori freschi, aggiungere un cucchiaino di candeggina che riduca la formazione di muffa o alghe.
- Non sollevare o spostare tappeti o mattonelle; pulire a fondo gli ambienti prima di abitarli o dormirci.
- Gli animali domestici sono tollerati ma non utilizzare segatura per la lettiera; assicurarsi che anch'essi siano in regola con le vaccinazioni dovute; mantenere pulita l'acqua nelle ciotole e la lettiera.
- Se si è soliti usufruire di un vaporizzatore, svuotarlo quotidianamente e lavarlo con candeggina per evitare la muffa.
- Informare immediatamente il proprio medico in ogni caso di febbre.

Trapianto di Midollo Osseo

Negli ultimi anni la possibilità di cura della CGD attraverso il trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore HLA identico si è dimostrata efficace soprattutto quando questo viene eseguito prima della adolescenza e comunque prima dell'instaurarsi di complicanze infiammatorie croniche e/o di danni d'organo permanenti. Occorre quindi informare e discutere con la famiglia di questa possibilità di cura già al momento della diagnosi e avviare la ricerca di un donatore HLA identico familiare o non consanguineo.

Terapia genica

La terapia genica, cioè la possibilità già adottata per altre immunodeficienze primitive, di curare la malattia attraverso la somministrazione di cellule staminali autologhe contenenti una copia sana del gene alterato, rappresenta sul piano teorico una strategia terapeutica promettente in particolare per la CGD, trattandosi in questo caso di geni che codificano per proteine metaboliche non coinvolte nei processi di proliferazione cellulare. Sulla base di questi presupposti teorici sono stati avviati diversi trials di terapia genica in tutto il mondo. La sicurezza di questo approccio, tuttavia, è stata di recente messa in discussione dallo sviluppo di proliferazione leucemica in 5 pazienti affetti da X SCID e di espansione clonale in 2 pazienti affetti da CGD. Tale procedura ad oggi deve pertanto essere considerata ancora oggetto di studi sperimentali.

Il Registro Italiano della Malattia Granulomatosa Cronica (www.aieop.org)

La CGD rientra nel quadro di un disegno operativo che ha interessato tutti i deficit primitivi dell'immunità come "malattie orfane" e che ha portato a creare un network nazionale delle Immunodeficienze Primitive con l'obiettivo di individuare un approccio ottimale alla diagnosi e alla terapia da offrire a tutti i pazienti sul territorio nazionale. Nel 2001 è nato il registro italiano della Malattia Granulomatosa Cronica che conta attualmente oltre 60 centri aderenti.

L' applicazione di questo registro di malattia ha consentito di:

- registrare la storia naturale e le eventuali complicanze della malattia nonché gli effetti collaterali della terapia
- definire criteri diagnostici univoci. A tal fine sono stati individuati sul territorio nazionale alcuni laboratori ove gratuitamente, inviando un campione di sangue, è possibile eseguire i test di funzionalità granulocitaria. Da qualche anno inoltre, presso i laboratori di Biologia Molecolare del Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva dell'Università di Bari e quello di Immunologia Pediatrica dell' Università Tor Vergata di Roma è possibile eseguire l'analisi di mutazione sul probando e dell'intero nucleo familiare
- modificare e aggiornare gli schemi e le indicazioni terapeutiche sulla base della elaborazione dei dati e degli studi clinici condotti e applicarli a tutti i pazienti.

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