



**GRUPPO DI LAVORO IMMUNODEFICIENZE**  
**ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**DIFETTO SELETTIVO DI IGA**  
Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche

**Versione definitiva**  
**16 Dicembre 2010**

**Coordinatore del Gruppo di Lavoro  
Immunodeficienze:**

M.C. Pietrogrande (MI)

**Comitato scientifico:**

A.G. Ugazio (Roma)  
D. De Mattia (BA)  
M. Duse (Roma)  
A. Plebani (BS)  
C. Pignata (NA)  
P. Rossi (Roma)  
PA. Tovo (TO)  
C. Azzari (FI)  
I. Quinti (Roma)  
B. Spadaro (NA)  
A. Matucci (FI)  
A. Agostini (PD)  
G. Basso (PD)

**Responsabile:**

A. Pession (BO)

**Redazione del documento:**

A. Pession (BO)  
A. Soresina (BS)  
G. Ricci (BO)  
F. Specchia (BO)  
V. Piccinno (BO)

**Data Review Committee:**

G. Ricci (BO)  
R. Rondelli (BO)  
A. Soresina (BS)

**Raccolta-Gestione-Analisi  
Statistica dei dati:**

Centro Operativo AIEOP  
Oncologia ed Ematologia Pediatrica  
"Lalla Seràgnoli" Pad.13  
Policlinico S.Orsola-Malpighi  
via Massarenti 11  
40138 Bologna



CODE AIEOP	CITY	INSTITUTION	REPRESENTATIVE
0901	ANCONA	<p>Clinica Pediatrica            Ospedale dei Bambini "G. Salesi"            Via F. Corridoni 11            60123 ANCONA            Tel. 071 5962360 - 5962130            Fax 071 36363            Cell. Albano: 333 2515636            e-mail: <a href="mailto:paolopierani@libero.it">paolopierani@libero.it</a>,  <a href="mailto:veronica_72@yahoo.com">veronica_72@yahoo.com</a></p>	<p>Prof. Paolo Pierani            Dr.ssa Veronica Albano</p>
0905	ANCONA	<p>Clinica Medica            Università Politecnica delle Marche            Azienda Ospedali Riuniti            Via Conca,            10 60020 Torrette di Ancona            Tel. 071 2206101 / 071 596.4203            Fax 071 596.4225            e-mail: <a href="mailto:m.g.danieli@univpm.it">m.g.danieli@univpm.it</a></p>	<p>Prof. Armando Gabrielli            Prof.ssa Maria Giovanna Danieli</p>
1308	BARI	<p>Dipartimento Biomedicina dell'Età Evolutiva            Clinica Pediatrica I            P.zza G. Cesare 11            70124 BARI            Tel. 080 5478973 - 5542867            Fax 080 5592290            e-mail: <a href="mailto:demattia@bioetaev.uniba.it">demattia@bioetaev.uniba.it</a>,  <a href="mailto:baldo.martire@bioetaev.uniba.it">baldo.martire@bioetaev.uniba.it</a></p>	<p>Prof. Domenico De Mattia            Dr. Baldassarre Martire</p>
1307	BARI	<p>Clinica Pediatrica III            Università di Bari            P.zza Giulio Cesare 11            70124 BARI            Tel. 080 5426802            Fax 080 5478911            e-mail: <a href="mailto:fabiocardinale@libero.it">fabiocardinale@libero.it</a></p>	<p>Prof. Lucio Armenio            Dr. Fabio Cardinale</p>
1306	BARI	<p>Dip.di Scienze Biomediche e Oncologia umana -            Sezione Medicina Interna - Policlinico            P.zza G. Cesare 11            70124 BARI            Tel. 080 5478828-862            Fax 080 5478820            e-mail: <a href="mailto:g.ranieri@dim.uniba.it">g.ranieri@dim.uniba.it</a></p>	<p>Prof. Francesco Dammacco            Prof. Giuseppe Ranieri</p>

0603	<b>BOLOGNA</b>	<p>Clinica Pediatrica Via Massarenti 11 40138 BOLOGNA Tel. 051 6364678 Fax 051 6364679 Cell. Pession: 335 5347633 / 051 6364443 e-mail: <a href="mailto:andrea.pession@unibo.it">andrea.pession@unibo.it</a> <a href="mailto:fernando.specchia@unibo.it">fernando.specchia@unibo.it</a> <a href="mailto:giampaolo.ricci@unibo.it">giampaolo.ricci@unibo.it</a> <a href="mailto:roberto.rondelli@aosp.bo.it">roberto.rondelli@aosp.bo.it</a></p>	<p>Prof. Andrea Pession Dr. Giampaolo Ricci Dr. Roberto Rondelli Dr. Fernando Specchia</p>
0605	<b>BOLOGNA</b>	<p>Divisione di Pediatria - Ospedale "Maggiore" Largo Nigrisoli, 2 40133 BOLOGNA Tel. 051/6478564 fax 051/6478949</p>	<p>Dott. Paolo Minelli</p>
0305	<b>BRESCIA</b>	<p>Clinica Pediatrica Spedali Civili P.le Spedali Civili, 1 25123 BRESCIA Tel. 030 3995700 - 3995715 Fax 030 3388099 Cell. Plebani: 338 9339859 e-mail: <a href="mailto:plebani@med.unibs.it">plebani@med.unibs.it</a>, <a href="mailto:soresina@med.unibs.it">soresina@med.unibs.it</a> <a href="mailto:vlougarisbs@yahoo.com">vlougarisbs@yahoo.com</a> <a href="mailto:badolato@med.unibs.it">badolato@med.unibs.it</a></p>	<p>Prof. Alessandro Plebani Dr.ssa Annarosa Soresina Dr. Vassilios Lougaris Prof. Raffaele Badolato</p>
0320	<b>BRESCIA</b>	<p>Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica Spedali Civili P.le Spedali Civili 1 25123 BRESCIA Tel. 030 3995486 Fax 030 3995085 Cell. Airò: 349 6846054 e-mail: <a href="mailto:airo@bresciareumatologia.it">airo@bresciareumatologia.it</a></p>	<p>Prof. Roberto Cattaneo Dr. Paolo Airò</p>
1602	<b>CAGLIARI</b>	<p>Centro TMO Ospedale Regionale Microcitemie Clinica Pediatrica Università di Cagliari Via Jenner 09121 CAGLIARI Tel. 070 6095512 Fax 070 6095694 e-mail: <a href="mailto:fcossu@mcweb.unica.it">fcossu@mcweb.unica.it</a></p>	<p>Dott.ssa Rosa Maria Mura Dr. Fausto Cossu</p>
1603	<b>CAGLIARI</b>	<p>Allergologia e Immunologia Clinica Policlinico Universitario Via S. Giorgio 12 09124 CAGLIARI Tel. 070 51096240 Fax 070 51096128 e-mail: <a href="mailto:manconip@pacs.unica.it">manconip@pacs.unica.it</a></p>	<p>Prof. Sergio Del Giacco Prof. Paolo Emilio Manconi</p>

1401	<b>CATANZARO</b>	<p>U.O. Ematologia e Oncologia Pediatrica          Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio"          Viale Pio X          88100 CATANZARO          Tel. 0961 883069 - 205          Fax 0961 883250          Cell. Consarino: 348 2695100          Cell. Dello Russo: 347 7140224          e-mail: <a href="mailto:cconsar@tin.it">cconsar@tin.it</a></p>	<p>Dr.ssa Caterina Consarino          Dr.ssa Anna Maria Dello Russo</p>
1404	<b>CATANZARO</b>	<p>U.O. di Pediatria          Univ. Studi di Catanzaro          Ospedale Pugliese          Viale Pio X          88100 CATANZARO          Tel. 0961 883007          Fax 0961 883489          Cell. Anastasio: 335 8364937          e-mail: <a href="mailto:roberto.miniero@unicz.it">roberto.miniero@unicz.it</a>  <a href="mailto:elisa.anastasio@tin.it">elisa.anastasio@tin.it</a></p>	<p>Prof. Roberto Miniero          Dr.ssa Elisa Anastasio</p>
1502	<b>CATANIA</b>	<p>Divisione Ematologia-Oncologia Pediatrica          Clinica Pediatrica - Università Catania          Via Santa Sofia 78          95123 CATANIA          Tel. 095 3782536 - 3782490          Fax 095 222532          Cell. Licciardello: 338 9606916          e-mail: <a href="mailto:schiliro@unict.it">schiliro@unict.it</a>,  <a href="mailto:marialicciar@yahoo.it">marialicciar@yahoo.it</a></p>	<p>Prof. Santo Marino          Dr.ssa Maria Licciardello</p>
1003	<b>CHIETI</b>	<p>Dipartimento di Medicina          Centro di Immunologia Clinica e Reumatologia          Palazzina SEBI, Università G. d'Annunzio          Via dei Vestini          66013 Chieti scalo (CH)          Tel. Amb. 0871 358412          Fax 0871 3556706          e-mail: <a href="mailto:rpaganel@unich.it">rpaganel@unich.it</a></p>	<p>Prof. Roberto Paganelli</p>
1403	<b>COSENZA</b>	<p>U.O. Pediatria - Ospedale "Annunziata"          Via Migliori 1          87100 Cosenza          Tel. 0984 681343          Fax 0984 681315          Cell. Carpino: 347 9363550          e-mail: <a href="mailto:d.sperli@virgilio.it">d.sperli@virgilio.it</a>,  <a href="mailto:luicarp@libero.it">luicarp@libero.it</a></p>	<p>Dr. Domenico Sperli          Dr. Luigi Carpino</p>

0701	<b>FIRENZE</b>	Dipartimento A.I. Oncoematologia Pediatrica e Cure Domiciliari U.O. Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer Viale Pieraccini, 24 50139 Firenze Tel.: 055/5662489 - 2416 TeleFax: 055/5662746 - 2400 E-Mail: <a href="mailto:m.arico@meyer.it">m.arico@meyer.it</a> <a href="mailto:eleonora.gambineri@unifi.it">eleonora.gambineri@unifi.it</a>	Dott. Maurizio Aricò Dr.ssa Eleonora Gambineri
0705	<b>FIRENZE</b>	Dipartimento di Pediatria Ospedale "A. Meyer" Viale G. Pieraccini 24 50139 FIRENZE Tel. 055 5662542 - 2405 Fax 055 4221012 e-mail: <a href="mailto:azzaric@unifi.it">azzaric@unifi.it</a> , <a href="mailto:c.azzari@meyer.it">c.azzari@meyer.it</a> ,	Prof.ssa Chiara Azzari
0704	<b>FIRENZE</b>	Dipartimento di Biomedicina SOD Immunoallergologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi SOD Immunologia e Terapie Cellulari Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Viale Morgagni 85 50134 FIRENZE Tel. 055 4296426 - 4296495 Fax 055 7947425 Tel Day Hospital 055 7947421 e-mail: <a href="mailto:a.matucci@dmi.unifi.it">a.matucci@dmi.unifi.it</a>	Prof. Enrico Maggi Prof. Sergio Romagnani Dr. Andrea Matucci Dr.ssa Alessandra Vultaggio
0202	<b>GENOVA</b>	Seconda Divisione di Pediatria Divisione Malattie Infettive Istituto G. Gaslini Largo G. Gaslini 5 16147 GENOVA Tel. 010 5636793 FAX 010 5636211 e-mail: <a href="mailto:eliocastagnola@ospedale-gaslini.ge.it">eliocastagnola@ospedale-gaslini.ge.it</a> , <a href="mailto:marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it">marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it</a>	Dr. Marco Gattorno Dr. Elio Castagnola
	<b>L'AQUILA</b>	Clinica Pediatrica Università degli studi dell'Aquila L'AQUILA Tel. 0862/312029 Fax 0862/312029	Prof. Giovanni Nigro
1304	<b>LECCE</b>	Unità Operativa di Pediatria - UTIN Azienda Ospedaliera "Cardinale G. Panico" Via San Pio X 4 73039 Tricase (LE) Tel. 0833 544104 Fax 0833 543561 e-mail: <a href="mailto:acivino@piafondazionepanico.it">acivino@piafondazionepanico.it</a>	Dr. Giuseppe Presta Dr.ssa Adele Civino
0315	<b>MANTOVA</b>	Pediatria - Ospedale Poma Via Albertoni 1 46100 MANTOVA Tel. 0376 201454 Fax 0376 201772	Dr. Fabio Buzi Dr. G. Gambaretto Dr.ssa Silvia Fasoli

e-mail: [silvia.fasoli@tin.it](mailto:silvia.fasoli@tin.it)

- 1504     **MESSINA**  
Genetica e Immunologia Pediatrica  
Azienda “G. Martino”  
Via Consolare Valeria Gazzi  
98100 MESSINA  
Tel. 090 2213114  
Fax 090 2213788  
Cell. Gallizzi: 347 4341001  
e-mail: [carmelo.salpietro@unime.it](mailto:carmelo.salpietro@unime.it),  
[rgallizzi@unime.it](mailto:rgallizzi@unime.it)  
Prof. Carmelo Salpietro  
Dr.ssa Romina Gallizzi
- 0314     **MILANO**  
Clinica Pediatrica II  
Università di Milano  
Via Commenda 9  
20122 MILANO  
Tel. 02 55032496  
Fax 02 50320210  
e-mail: [mariacristina.pietrogrande@unimi.it](mailto:mariacristina.pietrogrande@unimi.it),  
[rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it](mailto:rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it)  
Prof.ssa Maria Cristina  
Pietrogrande  
Dr.ssa Rosa Maria Dellepiane  
Dr.ssa Cristina Panisi
- 0316     **MILANO**  
Medicina Interna  
Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS  
Via F. Sforza, 35  
20122 MILANO  
Tel. 02 55033563 - 3353  
Fax 02 50320236  
Cell. Carrabba: 335 6779228  
e-mail: [giovanna.fabio@unimi.it](mailto:giovanna.fabio@unimi.it),  
[maria.carrabba@gmail.com](mailto:maria.carrabba@gmail.com)  
Dr.ssa Giovanna Fabio  
Dr.ssa Maria Carrabba
- 0317     **MILANO**  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università di Milano  
Policlinico San Marco  
Corso Europa 7  
24040 ZINGONIA-OSIO SOTTO  
Tel. 035/886308  
FAX 035/886308  
Cell. Pietrogrande: 335 5464082  
e-mail: [maurizio.pietrogrande@unimi.it](mailto:maurizio.pietrogrande@unimi.it)  
Prof. Maurizio Pietrogrande
- 0318     **MILANO**  
Unità di Ricerca Clinica Pediatrica  
HSR-TIGET Istituto Scientifico San Raffaele  
Via Olgettina 58  
MILANO  
Tel. 02 26434875 - 4669 - 4387  
Fax 02 26434668  
Cell. Bacchetta: 348 9004403  
E-mail: [m.roncarolo@hsr.it](mailto:m.roncarolo@hsr.it), [a.aiuti@hsr.it](mailto:a.aiuti@hsr.it),  
[rosa.bacchetta@hsr.it](mailto:rosa.bacchetta@hsr.it)  
Prof.ssa Maria Grazia Roncarolo  
Prof. Alessandro Aiuti  
Dr.ssa Rosa Bacchetta
- 0302     **MONZA**  
Clinica Pediatrica  
Ospedale “S. Gerardo”  
Via Donizetti 106  
20052 MONZA  
Tel. 039 2333513  
Prof. Andrea Biondi  
Dr.ssa Cristina Vallinoto

Fax 039 2301646  
Cell. Vallinoto: 339 4906457  
e-mail: [g.masera@hsgerardo.org](mailto:g.masera@hsgerardo.org)

- |      |               |   |   |
|------|---------------|---|---|
| 1207 | <b>NAPOLI</b> | Unità Specialistica di Immunologia<br>Dipartimento di Pediatria<br>Università Studi di Napoli "Federico II"<br>Via Pansini 5<br>80131 NAPOLI<br>Tel. 081 7464340<br>Fax 081 5451278<br>e-mail: <a href="mailto:pignata@unina.it">pignata@unina.it</a> | Prof. Claudio Pignata                         |
| 1203 | <b>NAPOLI</b> | Divisione di Pediatria-Ematologia<br>Ospedale "Pausilipon"<br>Via Posillipo 226<br>80123 NAPOLI<br>Tel. 081 2205410<br>Fax 081 2205418<br>e-mail: <a href="mailto:vinpog@iol.it">vinpog@iol.it</a>  | Prof. Vincenzo Poggi<br>Dr. Giuseppe Menna    |
| 1208 | <b>NAPOLI</b> | I Divisione Medica Pediatrica<br>Ospedale Santobono<br>Via M. Fiore 6<br>80100 NAPOLI<br>Tel. 081 2205636 - 5584058<br>Fax 081 2205608<br>Cell. Sottile: 347 6683074<br>e-mail: <a href="mailto:ritasottile@libero.it">ritasottile@libero.it</a>      | Dr. Rocco Di Nardo<br>Dr.ssa Rita Sottile     |
| 1209 | <b>NAPOLI</b> | Pediatria - Ospedale S. Leonardo<br>ASL NA5<br>Via Castellammare di Stabia<br>80054 GRAGNANO (NA)<br>Tel. 081 8711782<br>Fax 081 8729341<br>e-mail: <a href="mailto:adapuzzo@libero.it">adapuzzo@libero.it</a>  | Dr. Alfonso D'Apuzzo                          |
| 1210 | <b>NAPOLI</b> | I Divisione di Pediatria - Ospedale SS. Annunziata<br>Via Egiziaca A Forcella<br>80139 NAPOLI<br>Tel. 081 2542504 - 2600<br>Fax 081 2542635<br>e-mail: <a href="mailto:antpelliccia@tiscali.it">antpelliccia@tiscali.it</a>                           | Dr. Antonio Pelliccia                         |
| 1204 | <b>NAPOLI</b> | II Pediatria - Ospedale SS. Annunziata<br>ASLNA1<br>Tel. 081 2542544 - 634<br>Fax 081 2542635   | Dott. Antonio Correra                         |
| 1211 | <b>NAPOLI</b> | Centro per la diagnosi e la cura delle<br>Immunodeficienze Primitive<br>Immunologia e Allergologia Clinica<br>Università degli Studi di Napoli "Federico II"  | Prof. Gianni Marone<br>Dott. Giuseppe Spadaro |

Via Pansini 5  
80131 NAPOLI  
Tel. e fax 081 7462261  
Fax 081 2203998  
e-mail: [spadaro@unina.it](mailto:spadaro@unina.it)

- |      |                |   |  |
|------|----------------|---|--|
| 0401 | <b>PADOVA</b>  | Clinica Oncoematologica Pediatrica<br>Università di Padova<br>Via Giustiniani 3<br>35128 PADOVA<br>Tel. 049 8218003<br>FAX 049 8213510<br>e-mail: <a href="mailto:modesto.carli@unipd.it">modesto.carli@unipd.it</a> ,<br><a href="mailto:luigi.zanesco@unipd.it">luigi.zanesco@unipd.it</a> , <a href="mailto:giuseppe.basso@unipd.it">giuseppe.basso@unipd.it</a> ,<br><a href="mailto:mariacaterina.putti@unipd.it">mariacaterina.putti@unipd.it</a> | Prof. Modesto Carli<br>Prof. Giuseppe Basso<br>Dr.ssa Maria Caterina Putti |
| 0410 | <b>PADOVA</b>  | Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale<br>Immunologia Clinica<br>Via Giustiniani 2<br>35128 PADOVA<br>Tel. 049 8756523<br>FAX 049 8754179<br>Cell. Agostini: 339 2074486<br>e-mail: <a href="mailto:carlo.agostini@unipd.it">carlo.agostini@unipd.it</a>   | Prof. Gianpietro Semenzato<br>Prof. Carlo Agostini                         |
| 1505 | <b>PALERMO</b> | U.O. Clinica Pediatrica<br>Via Benedettini 1<br>90100 PALERMO<br>Tel 091 6666247 - 038<br>FAX 091 6666202<br>e-mail: <a href="mailto:istped@unipa.it">istped@unipa.it</a>   | Prof. G M. Amato   |
| 1501 | <b>PALERMO</b> | Oncoematologia Pediatrica<br>Via Benedettini 1<br>90100 PALERMO<br>Tel. 091 6666130 - 015<br>Fax 091 6666001<br>e-mail: <a href="mailto:oncoematoped@ospedalecivicopa.org">oncoematoped@ospedalecivicopa.org</a>  | Dr. Paolo D'Angelo<br>Dr. Antonino Trizzino                                |
| 0601 | <b>PARMA</b>   | Oncoematologia Pediatrica<br>Dipartimento di Pediatria<br>Azienda Ospedaliera di Parma<br>Via A. Gramsci 14<br>43100 PARMA<br>Tel. 0521 702222 - 702210<br>Fax 0521 702360<br>e-mail: <a href="mailto:gcizzi@ao.pr.it">gcizzi@ao.pr.it</a> , <a href="mailto:pbertolini@ao.pr.it">pbertolini@ao.pr.it</a>   | Dr. Giancarlo Izzi<br>Dr.ssa Patrizia Bertolini                            |
| 0303 | <b>PAVIA</b>   | Oncoematologia Pediatrica<br>IRCCS Policlinico San Matteo<br>P.le Golgi, 2<br>27100 Pavia<br>Tel. 0382 502607<br>Fax 0382 501251<br>e-mail: <a href="mailto:m.zecca@smatteo.pv.it">m.zecca@smatteo.pv.it</a>  | Dr. Marco Zecca  |

0319	<b>PAVIA</b>	Clinica Pediatrica - Policlinico "S.Matteo" P.le Golgi 2 27100 PAVIA Tel. 0382 502770 - 557 - 629 Fax 0382 527976 Cell. Bossi: 347 6836146 e-mail: <a href="mailto:gl.marseglia@smatteo.pv.it">gl.marseglia@smatteo.pv.it</a> , <a href="mailto:r.maccario@smatteo.pv.it">r.maccario@smatteo.pv.it</a> , <a href="mailto:g.bossi@smatteo.pv.it">g.bossi@smatteo.pv.it</a>	Prof. Gianluigi Marseglia Dr.ssa Rita Maccario Dr.ssa Grazia Bossi
0903	<b>PESARO</b>	U.O. Pediatria Neonatologia Azienda Ospedaliera San Salvatore P.le Cinelli 4 61100 PESARO Tel 0721 362459 Fax 0721 362460 e-mail: <a href="mailto:pediatria.ps@abanet.it">pediatria.ps@abanet.it</a> , <a href="mailto:l.felici@ospedalesansalvatore.it">l.felici@ospedalesansalvatore.it</a>	Dr. Leonardo Felici
0703	<b>PISA</b>	Clinica Pediatrica III Via Roma 66 56100 PISA Tel. 050 992840 - 2222 Fax 050 888622 Cell. Consolini: 349 6444236 e-mail: <a href="mailto:c.favre@clp.med.unipi.it">c.favre@clp.med.unipi.it</a> , <a href="mailto:rita.consolini@clp.med.unipi.it">rita.consolini@clp.med.unipi.it</a>	Dr. Claudio Favre Dr.ssa Rita Consolini
0607	<b>RIMINI</b>	Divisione Pediatria Ospedale "Infermi" Via Settembrini 11 47900 RIMINI Tel. 0541 705210 Fax 0541 705360 Cell. Sacchini: 333 2947863 e-mail: <a href="mailto:vvecchi@auslrn.net">vvecchi@auslrn.net</a> , <a href="mailto:psacchini@auslrn.net">psacchini@auslrn.net</a>	Prof. Vico Vecchi Dr.ssa Patrizia Sacchini Dr.ssa Gloria Rinaldi
1110	<b>ROMA</b>	Dipartimento Pediatrico Ospedale Bambino Gesù P.zza S. Onofrio 4 00165 ROMA Tel. 06 68592508 - 2020 - 2006 Fax 06 68592508 Cell. Cancrini: 347 8866298 Cell. Finocchi: 339 7163380 e-mail: <a href="mailto:ugazio@opbg.net">ugazio@opbg.net</a> , <a href="mailto:rossi@opbg.net">rossi@opbg.net</a> , <a href="mailto:cancrini@med.uniroma2.it">cancrini@med.uniroma2.it</a> , <a href="mailto:livadiotti@opbg.net">livadiotti@opbg.net</a> , <a href="mailto:andrea.finocchi@uniroma2.it">andrea.finocchi@uniroma2.it</a>	Prof. Alberto G. Ugazio Prof. Paolo Rossi Dr.ssa Susanna Livadiotti Dr.ssa Caterina Cancrini Dr. Andrea Finocchi
1107	<b>ROMA</b>	Clinica Pediatrica Università Cattolica Sacro Cuore Largo Gemelli 8 00135 ROMA Tel. 06 30514348 - 4290 Fax 06 3051343	Prof. Achille Stabile

e-mail: [iclpe@rm.unicatt.it](mailto:iclpe@rm.unicatt.it)

- 1108 **ROMA** Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria  
Infantile  
Università “La Sapienza”  
Viale Regina Elena 324  
00163 ROMA  
Tel. 06 4404994  
Fax 06 490274  
Cell. Iacobini: 338 8396363  
e-mail: [marzia.duse@uniroma1.it](mailto:marzia.duse@uniroma1.it),  
[metello.iacobini@uniroma1.it](mailto:metello.iacobini@uniroma1.it)  
Prof.ssa Marzia Duse  
Dr. Metello Iacobini
- 1109 **ROMA** Dipartimento di Medicina Clinica  
Università “La Sapienza”  
Viale dell’Università 37  
00186 ROMA  
Tel. 06 49972007  
Fax 06 4463877  
e-mail: [isabella.quinti@uniroma1.it](mailto:isabella.quinti@uniroma1.it)  
e-mail: [massimo.fiorilli@uniroma1.it](mailto:massimo.fiorilli@uniroma1.it)  
Prof.ssa Isabella Quinti  
Prof. Massimo Fiorilli
- 1111 **ROMA** Centro Interdisciplinare Pediatria  
Policlinico Tor Vergata  
Viale Oxford 81  
00133 ROMA  
tel. 06 20900736  
fax 06 20900530  
e-mail: [moschese@med.uniroma2.it](mailto:moschese@med.uniroma2.it)  
Prof. Paolo Rossi  
Prof.ssa Viviana Moschese
- 1212 **SALERNO** Pediatria AORN “S.Giovanni di Dio E. Ruggi  
d’Aragona”  
Via S. Leonardo  
84100 SALERNO  
tel. 089 200486  
fax 089 200486  
e-mail: [pedsalerno@libero.it](mailto:pedsalerno@libero.it),  
[francescocecere@hotmail.com](mailto:francescocecere@hotmail.com)  
Dr. Francesco Cecere
- 0702 **SIENA** Dipartimento di Pediatria  
Università degli studi di Siena  
V.le Bracci 16  
53100 SIENA  
tel 0577 581640  
fax 0577 586152  
e-mail: [pediatria@unisi.it](mailto:pediatria@unisi.it)  
Prof. Alfonso D’Ambrosio
- 0408 **TREVISO** Divisione Pediatrica  
Ospedale Regionale Treviso  
Via Ospedale 7  
31100 TREVISO  
Tel. 0422 322266  
Fax 0422 322232  
e-mail: [gdezan@ulss.tv.it](mailto:gdezan@ulss.tv.it)  
Dr. Giuseppe De Zan  
Dr.ssa Stefania Strafella

0501	<b>TRIESTE</b>	U.O. Emato-oncologia Pediatrica Ospedale Infantile "Burlo Garofolo" Via dell'Istria 65/I 34137 TRIESTE Tel. 040/3785342 Fax 040/3785494 Cell. Tommasini: 349 5330829 e-mail: <a href="mailto:tamaro@burlo.trieste.it">tamaro@burlo.trieste.it</a> , <a href="mailto:rabusin@burlo.trieste.it">rabusin@burlo.trieste.it</a> , <a href="mailto:tommasini@burlo.trieste.it">tommasini@burlo.trieste.it</a>	Prof. Paolo Tamaro Dott. Marco Rabusin Dr. Alberto Tommasini
0105	<b>TORINO</b>	Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita Piazza Polonia 94 10126 TORINO Tel. 011 3135798 Fax 011 3135015 Cell. Martino 338 1269750 e-mail: <a href="mailto:pierangelo.tovo@unito.it">pierangelo.tovo@unito.it</a> , <a href="mailto:silvana.martino@unito.it">silvana.martino@unito.it</a>	Prof. Pierangelo Tovo Dr.ssa Silvana Martino
0309	<b>VARESE</b>	Clinica Pediatrica Ospedale "Filippo Del Ponte" P.zza Biroldi 1 21100 VARESE Tel. 0332 285300 - 299247 Fax 0332 235904 e-mail: <a href="mailto:luigi.nespoli@ospedale.varese.it">luigi.nespoli@ospedale.varese.it</a> <a href="mailto:mamadda@libero.it">mamadda@libero.it</a>	Prof. Luigi Nespoli Dr.ssa Maddalena Marinoni
0405	<b>VENEZIA</b>	Dip.to Oncologia ed Ematologia Oncologica Ospedale P.F. Calvi Largo S. Giorgio 2 NOALE (VE) Tel. 041 5896221 Fax 041 5896259 e-mail: <a href="mailto:emanoale@tin.it">emanoale@tin.it</a> , <a href="mailto:a.porcellini@libero.it">a.porcellini@libero.it</a>	Prof. Adolfo Porcellini
0409	<b>VERONA</b>	U.O.Medicina Interna B U.S.Malattie Autoimmuni Cattedra di Immunologia Clinica VI Piano lotto B, Policlinico "G.B. Rossi", P.le L. A. Scuro, 37134 Verona Tel. 045 812 4401; 045 812 4627; Fax: 045 802 7473; e-mail: <a href="mailto:malattieautoimmuni@ospedaleuniverona.it">malattieautoimmuni@ospedaleuniverona.it</a> ; <a href="mailto:claudio.lunardi@univr.it">claudio.lunardi@univr.it</a>	Prof. Claudio Lunari Dr. Giuseppe Patuzzo
0409	<b>VERONA</b>	Clinica Pediatrica Policlinico G.B. Rossi P.le L.A. Scuro, 10 37126 Verona	Prof. Attilio Boner Dr.ssa Daniela Degani

Tel. 045 8124392  
Fax 045 8124779  
Cell. Degani: 333 4499112  
e-mail: [attilio.boner@univr.it](mailto:attilio.boner@univr.it)  
[daniela.degani@azosp.vr.it](mailto:daniela.degani@azosp.vr.it)

**CENTRO  
OPERATIVO  
AIEOP**

Centro Operativo AIEOP  
Oncologia ed Ematologia Pediatrica  
“Lalla Seràgnoli” Pad.13  
Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Via Massarenti, 11  
40138 BOLOGNA  
Tel. 051 6364667  
Fax 051 345759  
e-mail: [andrea.pession@unibo.it](mailto:andrea.pession@unibo.it),  
[roberto.rondelli@aosp.bo.it](mailto:roberto.rondelli@aosp.bo.it)

Prof. A. Pession  
Dott. R. Rondelli

**PRESIDENTE  
AIEOP**

Dott. Fulvio Porta  
[fulvio.porta@gmail.com](mailto:fulvio.porta@gmail.com)

Presidente

# INDICE

<b>1. Introduzione e obiettivi.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Difetto selettivo di IgA: definizione .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Epidemiologia.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 Ereditarietà e Genetica .....</b>	<b>18</b>
1.3.1 <i>Trasmissione.....</i>	<i>18</i>
1.3.2 <i>Difetto di IgA e MHC.....</i>	<i>18</i>
1.3.3 <i>Difetto di IgA e CVID.....</i>	<i>18</i>
<b>1.4 Manifestazioni cliniche associate.....</b>	<b>19</b>
1.4.1 <i>Infezioni ricorrenti.....</i>	<i>19</i>
1.4.2 <i>Malattie allergiche .....</i>	<i>20</i>
1.4.3 <i>Patologie autoimmuni.....</i>	<i>21</i>
1.4.4 <i>Patologie neoplastiche .....</i>	<i>21</i>
<b>1.5 Prognosi.....</b>	<b>21</b>
<b>1.6 Terapia .....</b>	<b>22</b>
<b>2 Protocollo Diagnostico.....</b>	<b>24</b>
2.1 Criteri di inclusione.....	24
2.2 Indagini da eseguire all'esordio e durante il follow-up: .....	25
<b>3 Raccomandazioni terapeutiche .....</b>	<b>26</b>
3.1 Vaccinazioni .....	26
3.2 Somministrazione di emoderivati .....	26
<b>4 Raccomandazioni sulla gestione di patologie associate .....</b>	<b>27</b>
4.1 Trattamento degli episodi infettivi.....	27
4.2 Valutazione dello stato nutrizionale .....	27
4.3 Diagnosi e trattamento delle patologie autoimmuni.....	27
<b>5. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....</b>	<b>28</b>
<b>6. APPENDICE .....</b>	<b>32</b>

## **1. Introduzione e obiettivi**

Il difetto selettivo di IgA (DIgA) rappresenta la più frequente immunodeficienza primitiva <sup>[1]</sup> pur variando la sua frequenza a seconda delle popolazioni considerate.<sup>[2]</sup> Il difetto può essere assoluto, parziale o secondario. Il deficit è sporadico, ma nel 7.5% <sup>[3]</sup> - 20% <sup>[4]</sup> dei casi si osserva una trasmissione familiare con ereditarietà autosomica dominante o recessiva. Esiste una correlazione tra DIgA e immunodeficienza comune variabile (CVID): le due immunodeficienze talora si riscontrano nelle stesse famiglie <sup>[5]</sup> ed entrambe sono riconducibili ad un disturbo differenziativo dei linfociti B.<sup>[6]</sup> Sono stati inoltre descritti casi di DIgA evoluti in CVID.<sup>[6]</sup> Recenti lavori <sup>[7-9]</sup> hanno evidenziato che alterazioni del gene *TNFRSF13B* che codifica per TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor) sono presenti sia nel DIgA che nella CVID, <sup>[7-9]</sup> ma il loro coinvolgimento come geni causa – malattia è tuttora oggetto di discussione.

Il DIgA si può associare a infezioni ricorrenti, malattie allergiche e patologie autoimmuni, anche se in molti casi i soggetti possono essere completamente asintomatici. La prognosi è generalmente buona e dipende dalla gravità di un'eventuale patologia associata.

La formulazione di un protocollo diagnostico e terapeutico condiviso su tutto il territorio nazionale e l'analisi dei dati raccolti potranno consentire una periodica valutazione dell'informazione disponibile, un'interattiva revisione dei criteri e degli standard proposti ed un monitoraggio dei livelli di assistenza erogati.

L'obiettivo del presente protocollo è quello di:

- uniformare i criteri diagnostici;
- registrare la storia naturale della malattia e definire i fenotipi clinici;
- registrare le patologie associate;
- definire e monitorare l'applicazione di raccomandazioni terapeutiche mirate.

Nella prima parte (pag.15-22) viene presentato lo stato dell'arte sul DIgA, sia dal punto di vista clinico che patogenetico.

Nella seconda parte (pag. 23-25) vengono presentate le raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche.

Nella terza parte (pag. 26) vengono proposti suggerimenti per la gestione clinica dei pazienti.

In appendice (pag. 31-36) sono riportate le proposte di studi funzionali e genetici.

## 1.1 Difetto selettivo di IgA: definizione

Ancora non esiste una definizione univoca di DlgA. La maggior parte degli autori definisce DlgA la presenza di livelli di IgA sieriche inferiori a 5<sup>[4, 10, 11]</sup> o 7 mg/dl<sup>[12, 13]</sup>, in un soggetto di sesso femminile o maschile, quando altre cause di ipogammaglobulinemia siano state escluse e in presenza di normali livelli sierici per l'età di IgM e IgG. Esiste invece una maggior variabilità nel definire l'età minima alla diagnosi, che viene posta, a seconda degli autori a 12<sup>[10]</sup>, 24<sup>[14]</sup> o 48<sup>[11, 12, 15]</sup> mesi di vita.

I criteri della European Society for Immunodeficiencies (ESID) per la definizione di DlgA prevedono livelli sierici di IgA inferiori a 7 mg/dl con normali livelli di IgG totali e di IgM, in pazienti di sesso femminile o maschile di età superiore ai 4 anni. Solitamente la risposta anticorpale ai vaccini è normale.

Si parla di difetto parziale di IgA nel caso in cui i livelli di IgA sieriche siano inferiori a 2 deviazioni standard rispetto ai valori normali per età e maggiori di 7 mg/dl, in soggetti di almeno 2 anni di età<sup>[16]</sup>.

Il DlgA può essere acquisito e molte sono le possibili cause riconosciute (Tab. 2)<sup>[17]</sup>.

**Tabella 1.** Livelli sierici di Ig (mg/dl) normali per età. Viene riportato il valore medio  $\pm$  2 DS (da "Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso". Ugazio AG e coll., CEA, 1995).<sup>[18]</sup>

Età	Livello IgG	Livello IgA	Livello IgM
Cordone ombelicale	1112 (862 – 1434)	Non dosabili	9 (5 – 14)
1-3 mesi	468 (231 – 495)	24 (8 – 74)	74 (26 – 210)
4-6 mesi	434 (222 – 846)	20 (6 – 60)	62 (28 – 39)
7-12 mesi	569 (351 – 919)	29 (10 – 85)	89 (38 – 204)
13-24 mesi	801 (264 – 1509)	54 (17 – 178)	128 (48 – 337)
2-3 anni	889 (462 – 1710)	68 (27 – 173)	126 (62 – 257)
4-5 anni	1117 (528 – 1959)	98 (37 – 257)	119 (49 – 292)
6-8 anni	1164 (633 – 1016)	113 (41 – 315)	121 (56 – 261)
9-11 anni	1164 (707 – 1919)	127 (60 – 270)	129 (61 – 276)
12-16 anni	1105 (604 – 1909)	136 (61 – 301)	132 (59 – 297)

**Tabella 2.** Altre condizioni che si possono presentare con DIgA (modificato da "Clinical Immunology Principles and Practice, 2008<sup>[17]</sup>).

<b><u>Malattie monogeniche</u></b>	Atassia-teleangectasia Deficit di transcobalamina II e ipogammaglobulinemia Sindrome di Wiskott-Aldrich Disordini linfoproliferativi X-linked (associati a EBV)
<b><u>Anomalie cromosomiche</u></b>	Sindrome da delezione del cromosoma 18q Monosomia 22 Trisomia 8 Trisomia 22
<b><u>Esposizione ambientale</u></b> <b>Indotta da farmaci</b>	Farmaci antimalarici Captopril Carbamazepina Glucocorticoidi Fenclofenac Sali d'oro Penicillamina Fenitoina Sulfasalazina
<b>Infezioni</b>	Rosolia congenita Infezione congenita da <i>Citomegalovirus</i> Infezione congenita da <i>Toxoplasma gondii</i> Virus di <i>Epstein-Barr</i> Virus dell'immunodeficienza umana

## 1.2 Epidemiologia

Il DIgA è la più comune immunodeficienza primitiva. Esiste una marcata variabilità di prevalenza tra i differenti gruppi etnici, più elevata in Europa e in America del Nord (1:600 individui)<sup>[1]</sup> e più bassa in Cina (1/4.000)<sup>[2]</sup> e in Giappone (1/18.000)<sup>[2, 19]</sup>, suggerendo la possibile presenza di una predisposizione genetica alla base del disordine.

## 1.3 Ereditarietà e Genetica

### 1.3.1 Trasmissione

I difetti di base che portano al DIgA sono ancora oggetto di studio. Poiché questo difetto si verifica in entrambi i sessi, si deve ritenere che siano coinvolti dei geni a localizzazione autosomica. Nel 7.5<sup>[3]</sup> - 20%<sup>[4]</sup> dei casi in cui si osserva una trasmissione familiare, questa può seguire sia un modello autosomico recessivo che dominante.

### 1.3.2 Difetto di IgA e MHC

Un'associazione tra DIgA e alcuni HLA del sistema MHC, è stata rilevata da diversi autori: Wilton e coll.<sup>[20]</sup> hanno studiato gli HLA di 17 soggetti appartenenti a 13 famiglie australiane con DIgA totale o parziale (livelli di IgA <30 mg/dL), trovando un incremento nella frequenza di HLA-A1, HLA-B8 e HLADR3.<sup>[20]</sup>

La prevalenza di donatori di sangue con DIgA totale presentanti aplotipi HLA-B8, SC01 o DR3 è significativamente maggiore (range: 13-37%) rispetto a quella osservata nei non-portatori o nella popolazione di controllo. Si osserva un incremento della frequenza di DIgA solo negli individui omozigoti (13%), al contrario degli eterozigoti (1,7%) o dei non-portatori (1,6%), suggerendo quindi un'espressione recessiva<sup>[21]</sup>. Uno studio di Hammarström e coll.<sup>[22]</sup> comprendente numerose famiglie con casi multipli di DIgA, supporta la presenza di un locus predisponente nella regione MHC della classe II o III.

Altra ipotesi è che l'MHC materno possa influenzare la trasmissione del DIgA alla prole<sup>[22]</sup>. Il rischio di DIgA è correlato col genere dei genitori che trasmettono il difetto: esiste infatti una più alta frequenza di ereditarietà madre-figlio, rispetto a quella padre-figlio<sup>[3, 23]</sup>. In uno studio di Vorechovsky e coll.<sup>[24]</sup>, vengono analizzate 101 famiglie, nelle quali DIgA e CVID sono presenti in più di un individuo: 75 bambini con DIgA hanno la madre affetta, mentre solo 30 bambini con DIgA hanno il padre affetto. Una spiegazione è il possibile passaggio trans-placentare degli anticorpi anti-IgA, che si possono osservare nei bambini con DIgA<sup>[24]</sup>.

### 1.3.3 Difetto di IgA e CVID

Esiste una correlazione tra DIgA e CVID: entrambe le malattie possono colpire membri differenti dello stesso albero genealogico, suggerendo che in alcuni casi queste forme rappresentino due estremi di difetti genetici comuni.<sup>[6]</sup>

In rari casi si osservano famiglie con trasmissione dominante di CVID/DIgA che presentano frequentemente genitori con CVID e discendenti affetti da DIgA.<sup>[21]</sup> La CVID può essere inoltre l'evoluzione di un DIgA.<sup>[5-6, 25-27]</sup>

#### **1.4 Manifestazioni cliniche associate**

Il DIgA è generalmente considerata una condizione non-grave: una parte di soggetti con DIgA è clinicamente asintomatica, giungendo all'osservazione clinica in seguito a controlli routinari. A seconda delle casistiche questa frequenza varia, arrivando a superare anche il 50%<sup>[28]</sup>. Al contrario, la restante parte dei pazienti è sintomatica. Poiché questa classe di immunoglobuline possiede specifiche funzioni di protezione delle barriere mucose dalle infezioni, la carenza o l'assenza di IgA può portare il soggetto ad essere maggiormente predisposto a infezioni ricorrenti, soprattutto respiratorie, a malattie allergiche e a malattie autoimmuni.

##### **1.4.1 Infezioni ricorrenti**

Le infezioni ricorrenti sono causa di morbilità (Tab. 3) e rappresentano frequentemente la ragione per cui si richiede un dosaggio immunologico.<sup>[18]</sup>

Le infezioni ricorrenti colpiscono soprattutto le vie respiratorie superiori ed inferiori con sinusiti, faringotonsilliti, bronchiti e meno frequentemente broncopolmoniti<sup>[29]</sup>. I patogeni più frequentemente coinvolti sono i batteri capsulati come lo *Streptococco pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*.<sup>[17]</sup>

**Tabella 3.** Numero e percentuale di pazienti con patologie associate nel DIgA. (da "Difetto selettivo di IgA", Commissione di Immunologia SIAIP, RIAP 2007<sup>[30]</sup>)

<b>Patologia</b>	<b>Consensus Conference Gruppo Immunologia e Allergologia Pediatrica (modificata) 1990</b>	<b>Cunningham-Rundles (modificata) 2004</b>
<b>Numero Tot di pazienti</b>	258	127
<b>Infezioni ricorrenti</b>	123 (48%)	63 (50%)
<b>Patologie allergiche</b>	39 (15%)	16 (13%)
<b>Patologie autoimmuni</b>	32 (12%)	34 (28%)
LES	2	3
Diabete	13	2
Vitiligo	4	
Artrite reumatoide giovanile	5	4
Tiriodite	2	3
Celiachia	8	
Porpora trombocit. Idiopatica	4	7
Anemia emolitica	3	5
Kawasaki	1	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		4 (3%)
<b>Patologie tumorali</b>	3 (1%)	9 (7%)

La variabilità di espressione clinica può essere associata a diversi fattori: pazienti con DIgA associato a deficit di sottoclassi IgG2<sup>[31, 32]</sup> e/o IgG4<sup>[33]</sup>, vengono colpiti più frequentemente da infezioni ricorrenti, spesso di gravità maggiore.

Tra le infezioni enteriche prevalgono le enteropatie da *Giardia lamblia*, le Salmonellosi<sup>[29]</sup> e le infezioni da *Helicobacter pylori*.<sup>[34, 35]</sup>

#### **1.4.2 Malattie allergiche**

Il DIgA si associa con malattie allergiche fino al 30% dei casi, spesso con presenza di iperreattività bronchiale<sup>[36]</sup>.

La simultanea presenza tuttavia di difetto di IgA e allergie può riflettere soltanto l'elevata prevalenza di DIgA nella popolazione caucasica. I pazienti con DIgA hanno un decorso del tutto identico a quello che si riscontra nei bambini senza difetti immunologici; l'asma bronchiale tende però più facilmente a cronicizzare ed è spesso assai più resistente al trattamento, forse a causa della facilità con cui si possono sovrapporre infezioni respiratorie<sup>[18]</sup>.

L'incidenza del DlgA è di 1/200 fra i pazienti degli ambulatori allergologici.<sup>[18]</sup>

### 1.4.3 Patologie autoimmuni

Anche malattie autoimmuni sono descritte come patologie associate, fino a raggiungere il 28% (Tab. 3) dei soggetti affetti da DlgA (celiachia, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, endocrinopatie autoimmuni, epatite cronica autoimmune, rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn e disordini ematologici autoimmuni). Autoanticorpi organo e non organo specifici sono presenti nel 40% dei pazienti; la loro presenza può, peraltro, essere asintomatica <sup>[28]</sup>. Una parte dei pazienti con DlgA possiede anticorpi anti-IgA che possono provocare una reazione da infusione se tracce di IgA vengono infuse per via endovenosa <sup>[37, 38]</sup>. Gli anticorpi anti-IgA sono più comunemente presenti in soggetti con difetto totale. Ferreira e coll.<sup>[39]</sup> hanno dimostrato che il 39% dei loro pazienti con DlgA presenta anticorpi anti-IgA.<sup>[39]</sup> L'ipotesi che un meccanismo di tipo autoimmune possa contribuire alla patogenesi del DlgA è stato recentemente suggerito, dimostrando in soggetti con DlgA un associazione tra il gene *IFIH1* e altri alleli predisponenti a malattie autoimmuni.<sup>[40]</sup> Altra patologia autoimmune che si associa frequentemente al DlgA è la malattia celiaca. La celiachia è circa 20 volte più frequente rispetto alla popolazione generale ma la prognosi dopo adeguata dieta priva di glutine è la stessa per i pazienti sia con che senza DlgA.<sup>[30]</sup> Questo dato suggerisce l'importanza dello screening per malattia celiaca, ricordando che nei soggetti con DlgA per definizione gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi e anti-endomisio sono negativi e non hanno quindi valore diagnostico.<sup>[30]</sup>

### 1.4.4 Patologie neoplastiche

La simultanea presenza del DlgA e tumori maligni può riflettere soltanto l'elevata prevalenza di DlgA nella popolazione caucasica. Tuttavia il DlgA è associato ad un aumentato rischio di alcuni tumori come l'adenocarcinoma gastrico <sup>[35]</sup> e del colon e le malattie linfoproliferative in particolare nell'età adulta.<sup>[17]</sup>

## 1.5 Prognosi

Mentre il difetto assoluto di IgA rimane tale per tutta la vita, il difetto parziale si associa frequentemente ad una normalizzazione dei livelli sierici di IgA entro i 15 anni di età.<sup>[18]</sup>

Alcuni pazienti con DIgA sono predisposti a sviluppare immunodeficienze più severe come la CVID (in circa il 5% dei casi), che si presenta con il diminuire della produzione di IgG e IgM ed un difetto parziale di immunità cellulomediata: proprio per evidenziare tale condizione è consigliato eseguire periodicamente il dosaggio delle immunoglobuline sieriche. In pochi casi, il DIgA può rivelare patologie molto severe come l'atassia telangectasia.

La prognosi del difetto di IgA è in genere molto buona, purché vengano adottate misure efficienti soprattutto per la prevenzione delle infezioni ricorrenti.<sup>[30]</sup>

## 1.6 Terapia

Non esiste una terapia specifica per i pazienti sintomatici con DIgA.<sup>[41]</sup> La terapia si identifica con quella della patologia associata, la cui gravità condiziona anche la prognosi. Morgan e Levinsky<sup>[42]</sup> hanno riportato che più del 50% dei bambini con infezioni ricorrenti, diventano asintomatici con la crescita. Malattie autoimmuni, neoplasie ed enteropatie rispondono al trattamento come nei soggetti senza deficit immunitari associati, mentre tra le malattie allergiche l'asma bronchiale si dimostra spesso resistente, con prognosi meno favorevole rispetto a quella degli asmatici con normali livelli di IgA<sup>[18]</sup>. L'aspettativa di vita è eccellente<sup>[18]</sup> anche per i soggetti con difetto totale di IgA, ma in ogni caso la scoperta casuale di DIgA in un bambino apparentemente sano è opportuno sia controllata nel tempo. In tali casi bisogna innanzitutto valutare se coesiste un difetto di sottoclassi IgG, predisposizione atopica, malattie gastrointestinali o patologia autoimmune.

Per quanto riguarda la somministrazione dei vaccini raccomandati nell'età evolutiva non esiste alcuna controindicazione, anzi se ne potrà trarre beneficio. Nel DIgA non è indicata la terapia sostitutiva con Immunoglobuline (IVIG). In letteratura<sup>[43,44]</sup> è suggerito l'utilizzo di IVIG per i rari casi di soggetti con DIgA associato a deficit di IgG2 che presentano infezioni gravi e ricorrenti. Infine per i bambini con DIgA e infezioni respiratorie ricorrenti e gravi va presa in considerazione la fisiochinesiterapia respiratoria, nonché una pronta e appropriata antibiotico-terapia; la profilassi antibiotica continuativa può essere indicata nei casi sintomatici più gravi. I preparati di IVIG contengono vari titoli di IgA, ma preparati IgA depleti sono facilmente disponibili e sono usualmente ben tollerati, anche in pazienti con alti titoli di anticorpi anti-IgA.<sup>[17, 18]</sup>

L'incidenza attuale delle reazioni anti-IgA mediate durante le trasfusioni di sangue è stimata a  $1,3 \times$  milione di unità di sangue trasfuso. Pertanto, tutti i soggetti con difetto di

IgA assoluto devono essere informati sul rischio di reazioni avverse in caso di trasfusione di emoderivati.

Si consiglia un'adeguata sorveglianza medica durante la somministrazione di emoderivati, preferendo i preparati a basso contenuto di IgA. Eventuali reazioni andranno trattate secondo le procedure stabilite nel Centro.<sup>[17, 18]</sup>

## **2 Protocollo Diagnostico**

### **2.1 Criteri di inclusione**

Vengono inclusi soggetti di sesso maschile e femminile con le seguenti caratteristiche **(criteri ESID)**:

- età  $\geq$  4 anni
- livelli sierici di IgA inferiori a 7 mg/dl
- livelli sierici di IgG e IgM nella norma per età (ad eccezione di IgG2)

Per i pazienti che soddisfano questi criteri d'inclusione verranno compilate la scheda di registrazione (**Mod. 1.01**) e la scheda di diagnosi (**Mod. 33.01**); in seguito andranno compilate le schede di follow-up annuale (**Mod.33.02**) ed eventualmente la scheda degli effetti collaterali in seguito a somministrazione di emoderivati (**Mod.33.03**), tutte da inviare al Centro Operativo AIEOP di Bologna. Tutti i soggetti che soddisfano i criteri di inclusione seguiranno le raccomandazioni terapeutiche previste.

## 2.2 Indagini da eseguire all'esordio e durante il follow-up:

### - Alla diagnosi:

Emocromo completo  
Ig sieriche  
Sottoclassi IgG  
Tipizzazione linfocitaria (CD3, CD4, CD8, CD19)  
Ab anti-transglutaminasi (IgG)  
ANA  
Ab anti tireoglobulina, anti perossidasi  
IgE totali

### - Ogni 12 mesi:

Controllo clinico

### - Ogni 3 anni:

Emocromo completo  
Ig sieriche  
Sottoclassi IgG  
Tipizzazione linfocitaria (CD3, CD4, CD8, CD19)  
Ab anti-transglutaminasi (IgG)  
ANA  
Ab anti tireoglobulina, anti perossidasi  
IgE totali

In base all'andamento clinico individuare la comparsa di problemi autoimmuni, allergici o tumorali con accertamenti diagnostici specifici caso per caso.

### **3 Raccomandazioni terapeutiche**

Non esiste una terapia specifica per i pazienti sintomatici con DIgA. <sup>[41]</sup>

#### **3.1 Vaccinazioni**

Per quanto riguarda la somministrazione dei vaccini raccomandati nell'età evolutiva non esiste alcuna controindicazione, anzi se ne potrà trarre beneficio.

#### **3.2 Somministrazione di emoderivati**

L'incidenza attuale delle reazioni anti-IgA mediate durante le trasfusioni di sangue è stimata a  $1,3 \times$  milione di unità di sangue trasfuso. Pertanto, tutti i soggetti con difetto di IgA assoluto devono essere informati sul rischio di reazioni avverse in caso di trasfusione di emoderivati.

Si consiglia un'adeguata sorveglianza medica durante la somministrazione di emoderivati, preferendo i preparati a basso contenuto di IgA. Eventuali reazioni andranno trattate secondo le procedure stabilite nel Centro. <sup>[17, 18]</sup>

Nel DIgA non è indicata la terapia con IVIG. In letteratura <sup>[43,44]</sup> è suggerito l'utilizzo di IVIG per i rari casi di soggetti con DIgA associato a deficit di IgG2 che presentano infezioni gravi e ricorrenti. I preparati di IVIG contengono vari titoli di IgA, ma preparati IgA depleti sono facilmente disponibili e sono usualmente ben tollerati, anche in pazienti con alti titoli di anticorpi anti-IgA. <sup>[17, 18]</sup>

## **4 Raccomandazioni sulla gestione di patologie associate**

In pratica, la prognosi e la terapia del DLG si identificano con quella della patologia eventualmente associata.

### **4.1 Trattamento degli episodi infettivi**

Per i bambini con DLG e infezioni respiratorie ricorrenti e gravi va presa in considerazione la fisiochinesiterapia respiratoria, nonché una pronta ed appropriata antibioticoterapia; la profilassi continuativa può essere indicata nei casi sintomatici più gravi.

Per il trattamento degli episodi infettivi possono essere prese in considerazione le indicazioni condivise nelle Raccomandazioni dell' XLA e COVID.

### **4.2 Valutazione dello stato nutrizionale**

Nei pazienti con alterazioni dello stato nutrizionale, oltre alla terapia causale specifica (trattamento dell'infestazione da *Giardia lamblia*, delle infezioni, o delle patologie infiammatorie croniche intestinali) si dovrà considerare un programma di nutrizione basato su un regime dietetico corretto e su un'eventuale terapia, secondo uno schema personalizzato da concordare con il nutrizionista dell'Ospedale di riferimento.

Indagini strumentali come l'esofagogastroduodenoscopia, in particolare per escludere la celiachia, andranno prese in considerazione caso per caso.

### **4.3 Diagnosi e trattamento delle patologie autoimmuni**

Le diverse patologie autoimmuni che possono insorgere nei pazienti con DLG devono essere diagnosticate con i criteri specifici di ciascuna patologia. Andranno pertanto utilizzati prevalentemente i criteri clinici e le indagini strumentali (non invasive ed invasive) mirate alla diagnosi di patologia di organo. Una volta accertata la diagnosi i pazienti devono essere sottoposti alle terapie specifiche per ciascuna patologia (terapia immunosoppressiva, steroidea ecc...) con i dosaggi e gli schemi terapeutici normalmente utilizzati.

## 5. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Primary immunodeficiency Diseases Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 159: 6236-41, 1997.
2. Hammarström L, Smith CIE. Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith Cle, Puck J, eds. Primary immunodeficiency diseases, a molecular and genetic approach. Oxford: Oxford University Press: 250-62, 1999.
3. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. Immunoglobulin A deficiency in genetic studies. *Tissue Antigens* 19: 174-82, 1982.
4. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 120: 225-31, 2000.
5. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies: Notarangelo LD, Fisher A and Geha RS: Casanova JL, Chapel H, Conley ML, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*: 1161-1178, 2009.
6. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T e coll. Progression of Selective IgA Deficiency to Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 147: 87-92, 2008.
7. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L e coll. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 37: 829-34, 2005.
8. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L e coll. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 39: 430-31, 2007.
9. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Sclesier M e coll. Mutation in *TNFRSF13B* encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 37: 820-28, 2005.
10. Cataldo F, Lio D, Marino V, Scola L, Crivello A, Corazza GR. Plasma cytokine profiles in patients with celiac disease and selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 320-324, 2003.
11. Pignata C, Monaco G, Ciccimarra F. Heterogeneity of IgA deficiency in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2: 38-40, 1991

12. European Society of Immunodeficiency. <http://esid.org>.
13. Gruppo di studio di Immunologia Pediatrica. Il bambino con deficit di IgA: le caratteristiche immunologiche e genetiche per una corretta gestione. Consensus Conference del Gruppo immunologia della SIP, *Riv Immunol Allergol Ped* 5: 21-29, 1990.
14. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 111: 93-97, 2004.
15. Ballou MD. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 109: 581-91, 2002.
16. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM e coll. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: S1-63, 2005.
17. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. "Clinical Immunology Principles and Practice." Third edition, pag. 513-527 Mosby Elsevier, eds 2008.
18. Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. "Il bambino immunodepresso: perchè lo è e come va difeso." 2° edizione, Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.
19. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N, Koya M, Ohno Y, Uchino H e coll. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang* 50: 81-86, 1986.
20. Wilton AN, Cobain TJ, Dawkins RL. Family studies of IgA deficiency. *Immunogenetics* 21: 333-42, 1985.
21. Alper CA, Marcus-Bagley D, Awdeh Z, Kruskall MS, Eisenbarth GS, Brink SJ e coll. Prospective analysis suggests susceptibility genes for deficiency of IgA and several other immunoglobulins on the [HLA-B8, SC01, DR3] conserved extended haplotype. *Tissue Antigens* 56: 207-16, 2000.
22. Vorechovsky I, Webster ADB, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences and role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet* 64: 1096-109, 1999.
23. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood donors. *Vox Sang* 29: 192-202, 1975.
24. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarström L, Webster AD. Fine mapping of IGADI in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and

- characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 164: 4408-16, 2000.
25. Ishizaka A, Nakanishi M, Yamada S, Sakiyama Y, Matsumoto S. Development of hypogammaglobulinemia in patient with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 149: 175-76, 1989.
  26. Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol* 80: 333-35, 1996.
  27. Gutierrez MG, Kirkpatrick CH. Progressive immunodeficiency in a patient with IgA deficiency. *Ann Allergy Asthma Allergy* 79: 297-301, 1997.
  28. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 21: 303-09, 2001.
  29. Rosen FS, Seligmann M. "Immunodeficiencies". Harwood academy publisher: 81-89, 1993.
  30. Commissione Immunologia SIAIP. Difetto selettivo di IgA, *RIAP* 2007.
  31. Oxelius VA, Laurell AB, Linquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J e coll. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 304: 1476-77, 1981.
  32. Björkander J, Oxelius VA, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med*, 313: 720-24, 1985.
  33. French MAH, Denis KA, Dawkins R, Peter B. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum IgG2 and/or IgG4. *Clin Exp Immunol* 100: 47-53, 1995.
  34. Jorgensen GH, Arnlaugsson S, Theodors A, Ludviksson BR. Immunoglobulin A deficiency and oral health status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 37: 1-8, 2010.
  35. Quiding-Järbrink M, Sundström P, Lundgren A, Hansson M, Bäckström M, Johansson C e coll. Decreased IgA antibody production in the stomach of gastric adenocarcinoma patients. *Clin Immunol* 131: 463-471, 2009.
  36. Kutukuler N, Edeer Karaca N, Demircioglu O, Aksu G. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 18: 167-173, 2007.
  37. Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 2: 312-15, 1968.

38. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 9: 1-8, 1995.
39. Ferreira A, Garcia-Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, Pascual-Salcedo D, Fontan G. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and primary immunodeficient patients treated with gammaglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 47: 199-207, 1988.
40. Ferreira RC, Hammarström QP, Graham RR, Gateva V, Fontàn G, Lee AT e coll. Association of *IFIH1* and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet* 42:777-780, 2010.
41. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol* 30: 10-16,2010
42. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgA deficiency. *Arch Dis Child* 63: 579-81, 1988.
43. Quartier P. Deficits en IgA. *Arch Pediatr.* 8:629-33, 2001
44. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In "Immunologic disorders in infants and children." Fifth edition, Stiehm, Ochs, Winkelstein, eds 2004.

## 6. APPENDICE

Questa sezione non è parte integrante delle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche del Difetto di IgA, ma è assolutamente facoltativa e rientra negli obiettivi secondari del documento stesso.

### Razionale

Lo switch isotipico delle cellule B native da IgM+IgD<sup>+</sup> a IgG, IgA e IgE coinvolge una ricombinazione con delezione tra regioni collocate a monte del gene della catena pesante delle immunoglobuline di tipo IgM (C $\mu$ ) e i geni della catena pesante C $\gamma$ , C $\alpha$  e C $\epsilon$ . Questa ricombinazione per lo switch isotipico richiede due tipi di segnali, il primo dato da parte delle citochine e il secondo da membri della famiglia recettoriale dei *tumor necrosis factor receptors* (TNFRs) espressi sulle cellule B e comprendenti CD40, TACI (*Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor*), BCMA (*B Cell Maturation factor*) e BAFF-R (*B cell-Activating Factor of the tumor necrosis factor Family*) [1-3]. I due tipi di segnali sinergizzano inducendo l'espressione dei trascritti germinativi e l'espressione dell'enzima AID (*Activation-Induced cytidine Deaminase*), cruciale per la ricombinazione isotipica.

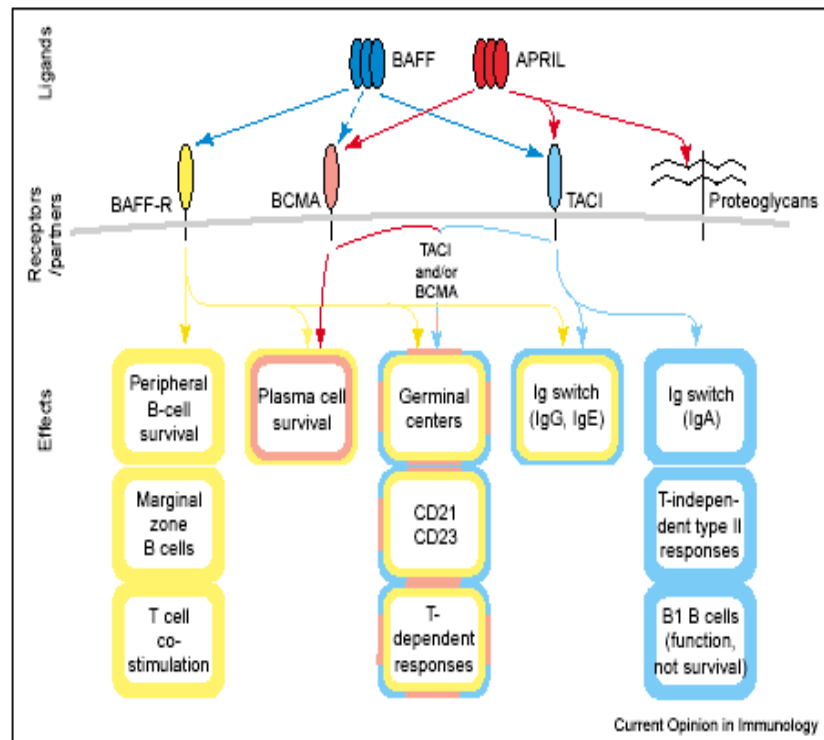
Ligandi per il TACI sono APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*) e BAFF [4], proteine transmembrana di Tipo II, che possono essere rilasciate come ligandi trimerici solubili attraverso un processo proteolitico [5,6] ed espressi principalmente da monociti e cellule dendritiche.[4, 7] APRIL e BAFF legano anche BCMA (antigene di maturazione B cellulare), altro membro della famiglia dei recettori TNF espresso dalle cellule B.[4] In aggiunta BAFF si lega al recettore BAFF-R, espresso anche dalla cellula T. [4]

Topi con deficit di BAFF e BAFF-R vanno incontro ad una severa alterazione della differenziazione B cellulare e hanno livelli sierici molto bassi di Ig.[8, 9] Topi con deficit di TACI e APRIL sono affetti da DIgA con risposta anticorpale compromessa verso antigeni T-indipendenti.[10-12] L'interazione TACI/APRIL, specifica della cellula B, sembra quindi particolarmente implicata nello switch isotipico verso la classe delle IgA e nella risposta T-indipendente, come mostrato in figura 1. Alla luce del fatto che APRIL e BAFF inducono lo switch da IgM ad IgG ed IgA in cellule B native umane e murine,[4, 12] diventa ragionevole la ricerca di varianti genetiche del TACI, ed eventualmente dei suoi ligandi, in soggetti con DIgA e CVID.

Castigli e coll.[13], del gruppo di Raif Geha dell'Harvard Medical School di Boston, hanno identificato per la prima volta mutazioni a carico di TACI in soggetti con DIgA e CVID. I

soggetti affetti possono essere eterozigoti, omozigoti o eterozigoti composti. Mutazioni in eterozigosi sono presenti anche in individui sani.<sup>[14]</sup>

Numerosi studi condotti su diverse popolazioni di CVID e DIgA in Europa e negli Stati Uniti [15, 16] hanno confermato che mutazioni in eterozigosi nel gene TACI rappresentano un fattore di rischio nello sviluppo di CVID e, seppur con un ruolo di minore importanza, anche nello sviluppo di DIgA.



**Figura 1.** Ligandi specifici (BAFF e APRIL) e funzioni assegnate ai loro recettori (BAFF-R, BCMA e TACI) della cellula B. Le interazioni di BAFF e APRIL con i loro recettori sono mostrate nella parte superiore della figura. Gli "outcome" fenotipici e funzionali dei segnali di BAFF e/o APRIL sono elencati nella parte inferiore della figura e circondati da colori che riflettono il coinvolgimento di uno o più recettori nel mediare un effetto particolare: BAFF-R, giallo; BCMA, rosa; TACI, azzurro (da Mackay & Kalled, 2002<sup>[4]</sup>).

Recentemente è stata dimostrata l'associazione fra DIgA e una variante aminoacidica nel gene *IFIH1*, che era stato precedentemente associato al diabete di tipo 1 e al lupus eritematoso sistemico. *IFIH1* codifica per una RNA elicasi indotta da IFN di tipo 1 e funziona come un sensore degli acidi nucleici virali in grado di attivare una risposta innata antivirale mediata da TLR3.<sup>[17]</sup>

L'appendice si prefigge lo scopo di informare i Centri partecipanti della possibilità di partecipare ai seguenti studi:

### **Analisi di mutazione dei geni *TNFRSF13B (TACI)*, *APRIL*, *IFIH1***

#### **Studio delle famiglie**

in cui le mutazioni sono state identificate, ossia analisi genetica nei genitori dei probandi (ove disponibili) e dosaggio delle immunoglobuline. La disponibilità di casi familiari è il presupposto per futuri studi di associazione genetica ed è essenziale per una corretta valutazione del rischio di sviluppare patologie associate.

#### **Prelievo per test genetici: tempi e modi**

I centri interessati a partecipare allo studio sui difetti genetici associati a IgAD, possono eseguire in qualunque momento il prelievo dei pazienti che rispondono ai criteri di inclusione definiti nel protocollo. Il prelievo di 5ML in EDTA verrà immediatamente congelato a -20°C. Una volta raccolto un certo numero di prelievi (minimo 10), oppure ogni due mesi, questi verranno spediti in ghiaccio secco, corredati della scheda di raccolta dati corrispondente e del consenso informato, e inviati tramite corriere TRACO 10 con spese a carico del destinatario a:

Dr.ssa Simona Ferrari  
**U.O. Genetica Medica – Seri**  
Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Pad.11, Via Masserenti, 9  
40138 Bologna  
tel 0512088410  
mail: [simo.ferrari@unibo.it](mailto:simo.ferrari@unibo.it)

#### **Documentazione richiesta**

Scheda raccolta dati compilata in ogni sua parte (Allegato 1)

Foglio informativo (Allegati 2A e 2B)

Consenso informato (Allegati 3A e 3B)

#### **Consenso informato**

Questo studio è condotto a scopi di ricerca, in quanto l'ipotesi di una correlazione tra la presenza di varianti genetiche nei geni oggetto di studio e l'insorgenza di Deficit di IgA non

è da ritenersi ad oggi dimostrata. I pazienti, o i loro genitori se minorenni, verranno informati sugli scopi di questo studio.

I dati verranno trattati in maniera anonima e solamente il responsabile del progetto potrà risalire ai nominativi dei singoli soggetti.

Il presente studio e l'annesso modulo di richiesta del consenso informato hanno ricevuto parere favorevole del Comitato Etico del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

### **Gestione dei dati**

I risultati ottenuti tramite lo screening genetico verranno valutati complessivamente al raggiungimento di un numero minimo di campioni analizzati (100 campioni) e discussi nell'ambito del GdL Immunodeficienze.

1. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 3: 721-31, 2003.
2. Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP e coll. TACI e BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med* 201: 35-39, 2005.
3. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P e coll. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL. *Nat Immunol* 3: 822-29, 2002.
4. Mackay F, Kalled SL. TNF ligands and receptors in autoimmunity: an update. *Curr Opin Immunol* 14: 783-90, 2002.
5. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Sem Immunol* 18: 263-75, 2006.
6. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* 17: 282-89, 2005.
7. MacLennan I, Vinuesa C. Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses. *Immunity* 17: 235-38, 2002.
8. Gorelik L, Gilbride K, Dobles M, Kalled SL, Zandman D, Scott ML. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells. *J Exp Med* 198: 937-45, 2003.
9. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, Cachero TG, Shulga-Morskaya S, Dobles M e coll. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 293: 2111-14, 2001.
10. von Bülow GU, Bram RJ. NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science* 278: 138-41, 1997.
11. Yan M, Wang H, Chan B, Roose-Girma M, Erickson S, Baker T e coll. Activation and accumulation of B-cells in TACI deficient mice. *Nat Immunol* 2: 638-43, 2001.
12. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, Bryce P, Jabara H, Bhan AK e coll. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 3903-08, 2004.
13. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L e coll. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 37: 829-34, 2005.
14. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L e coll. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 39: 430-31, 2007.

15. Salzer U, Chapel HM, Webster ADB, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Sclesier M e coll. Mutation in *TNFRSF13B* encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 37: 820-28, 2005.
16. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Likun D, Björkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson DL e coll. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet* 39: 429-30, 2007.
17. Ferreira RC, Hammarström QP, Graham RR, Gateva V, Fontà G, Lee AT e coll. Association of *IFIH1* and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet* 42:777-780, 2010.

**ALLEGATO 1**

**STUDIO AIEOP GENI IgAD**

***Scheda rilevazione dati Paziente***

Cognome e Nome .....

Sesso.....

Nato a ..... in data .....

Residente in .....

Data Prelievo.....

Il consenso informato all'analisi genetica è stato raccolto?  SI  NO

Il consenso al trattamento del dato genetico è stato raccolto?  SI  NO

***Centro AIEOP***

Medico Referente.....

Struttura/Servizio di appartenenza.....

Recapito telefonico.....

e-mail: .....

**TIMBRO e Firma del Medico**

## **ALLEGATO 2A**

***Fac simile che ogni centro partecipante può utilizzare per l'arruolamento dei pazienti***

### **FOGLIO INFORMATIVO PER I GENITORI DEL PAZIENTE**

Gentile Sig./ra,  
chiediamo il Suo consenso a che suo figlio/a prenda parte allo studio.

#### **Scopo e natura dello studio.**

Obiettivo dello studio è quello di identificare e correlare clinicamente varianti genetiche in soggetti con deficit di anticorpi (IgA), con la prospettiva di poter in futuro attuare interventi di controllo clinico e laboratoristico adeguati all'assetto genetico di ciascun paziente.

Si tratta di uno studio osservazionale, che non determina alcuna modificazione della pratica clinica.

#### **Procedure dello studio**

Lo studio prevede il prelievo di una modesta quantità di sangue del bambino (5 ml); i campioni ematici di più bambini vengono poi analizzati mediante apposite tecniche di genomica. Lo studio permetterà di valutare i risultati dei singoli individui.

#### **Destino dei campioni dopo lo studio**

I campioni saranno conservati presso il Laboratorio della U.O. Genetica Medica - Seri del Policlinico S.Orsola-Malpighi, indicativamente per 5 anni; successivamente saranno distrutti. Non verranno utilizzati per impieghi diversi da quanto sopra, se non previa nuova richiesta di consenso.

#### **Responsabile dello studio e laboratorio in cui si svolgeranno le indagini**

Responsabile dello studio: Prof. Andrea Pession.

Responsabile del Laboratorio presso cui si svolgeranno le analisi genetiche dei campioni: Dott.ssa Simona Ferrari.

#### **Rischi e benefici dello studio**

Trattandosi di uno studio che non prevede l'utilizzo di medicinale, non vi sono rischi aggiuntivi specifici per il paziente.

I benefici che si trarranno dalle conclusioni di questo studio permetteranno una migliore comprensione dell'evoluzione dei deficit immunologici.

#### **Partecipazione allo studio**

La partecipazione allo studio è del tutto volontaria e revocabile in qualunque momento.

#### **La partecipazione di suo figlio/a in questo studio sarà mantenuta confidenziale?**

Suo figlio/a ha diritto alla riservatezza in accordo alle normative D.M. 15 Luglio 1997 e Nr. 196 del 30/06/2003 (e successive modifiche ed integrazioni) in merito alla protezione dei dati ed in accordo alla normativa europea in materia.

Se Lei accetta che suo figlio/a prenda parte a questo studio i rappresentanti del Promotore, le Autorità Regolatorie, i consulenti, il Comitato etico e l'amministrazione sanitaria locale potranno esaminare tutta la sua documentazione sanitaria. Lo scopo di queste verifiche è controllare che lo studio sia stato condotto correttamente. I Suoi dati non saranno resi pubblici.

Le persone che avranno accesso diretto ai dati di suo figlio/a hanno l'obbligo alla confidenzialità e si dovranno conformare alla normativa in materia di confidenzialità.

#### **Trattamento dei dati personali**

Per partecipare il suo figlio/a a questo studio è indispensabile che lei fornisca i dati personali. I dati del suo figlio/a saranno trattati in accordo al Decreto legislativo N° 196 del 30/06/2003 (e successive modifiche ed integrazioni), e in accordo alle normative europee in materia.

Il titolare del trattamento dei dati personali del suo figlio/a è l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi e il responsabile è lo Sperimentatore principale dello studio. Se deciderà di far partecipare il suo figlio/a allo studio, i dati emersi dalle analisi svolte saranno elaborati con metodi statistici per ricavarne le informazioni che costituiscono lo scopo della ricerca. Avranno quindi accesso ai dati del suo figlio/a il responsabile dello studio e i suoi collaboratori, che saranno comunque vincolati all'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti.

Gli addetti al monitoraggio e alla verifica, il comitato etico e le autorità regolatorie potranno accedere direttamente alla documentazione medica del suo figlio/a per verificare le procedure dello studio e/o i dati, nella misura prevista dalle norme vigenti; firmando il modulo del consenso informato acconsentirà a questo accesso.

I dati del suo figlio/a saranno trattati in forma anonima e identificati in base ad un numero di codice che verrà assegnato al momento del coinvolgimento del suo figlio/a e alle sue iniziali. Una lista contenente i dati del suo figlio/a in forma nominale, associati al numero di codice assegnatole, sarà detenuta esclusivamente presso il centro di sperimentazione che la custodirà come documento riservato essenziale alla conduzione dello studio clinico.

I risultati dello studio costituiranno il materiale per una pubblicazione scientifica, ma anche in questo lavoro i dati del suo figlio/a saranno riportati in forma anonima.

Ai sensi dell'art.7 del D.Lgs. 196/2003 (cosiddetto "Codice della privacy"), Lei avrà il diritto di :

- ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati che riguardano il suo figlio/a, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile;
- ottenere l'indicazione:
  - o dell'origine dei dati personali
  - o delle finalità e delle modalità di trattamento
  - o della logica applicata in caso di trattamento dei dati con strumenti elettronici
  - o degli estremi identificativi del titolare del trattamento e del responsabile
  - o delle categorie di soggetti a cui i dati possono essere comunicati
- ottenere l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione dei dati;
- ottenere l'attestazione che le operazioni di cui ai due punti precedenti sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui ciò si riveli impossibile o comporti un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato;
- opporsi in tutto o in parte, per legittimi motivi, al trattamento dei dati personali, anche se pertinenti allo scopo della raccolta;

Il suo figlio/a potrà interrompere la sua partecipazione in qualsiasi momento senza dover fornire spiegazioni. In tal caso non saranno raccolti ulteriori dati, mentre quelli già raccolti verranno trattati con le modalità sopra descritte.

### **Altre informazioni**

Lo studio viene proposto dalla comunità scientifica e non dall'industria farmaceutica.

Per aderire allo studio è necessario firmare il foglio di consenso informato.

## **ALLEGATO 2B**

***Fac simile che ogni centro partecipante può utilizzare per l'arruolamento dei pazienti***

### **FOGLIO INFORMATIVO PER PAZIENTI ADULTI**

Gentile Sig./ra,  
chiediamo il Suo consenso per prendere parte allo studio.

#### **Scopo e natura dello studio**

Obiettivo dello studio è quello di identificare e correlare clinicamente varianti genetiche in soggetti con deficit di anticorpi (IgA), con la prospettiva di poter in futuro attuare interventi di controllo clinico e laboratoristico adeguati all'assetto genetico di ciascun paziente.

Si tratta di uno studio osservazionale, che non determina alcuna modificazione della pratica clinica.

#### **Procedure dello studio**

Lo studio prevede il prelievo di una modesta quantità di sangue (5ml); i campioni ematici di più soggetti vengono poi analizzati mediante apposite tecniche di genomica. Lo studio permetterà di valutare i risultati dei singoli individui.

#### **Destino dei campioni dopo lo studio**

I campioni saranno conservati presso il Laboratorio della U.O. Genetica Medica - Seri del Policlinico S.Orsola-Malpighi, indicativamente per 5 anni; successivamente saranno distrutti. Non verranno utilizzati per impieghi diversi da quanto sopra, se non previa nuova richiesta di consenso.

#### **Responsabile dello studio e laboratorio in cui si svolgeranno le indagini**

Responsabile dello studio: Prof. Andrea Pession.

Responsabile del Laboratorio presso cui si svolgeranno le analisi genetiche dei campioni: Dott.ssa Simona Ferrari.

#### **Rischi e benefici dello studio**

Trattandosi di uno studio che non prevede l'utilizzo di medicinale non vi sono rischi aggiuntivi specifici per il paziente.

I benefici che si trarranno dalle conclusioni di questo studio permetteranno una migliore comprensione dell'evoluzione dei deficit immunologici.

#### **Partecipazione allo studio**

La partecipazione allo studio è del tutto volontaria e revocabile in qualunque momento.

#### **La mia partecipazione a questo studio sarà mantenuta confidenziale?**

Lei ha diritto alla riservatezza in accordo alle normative D.M. 15 Luglio 1997 e Nr. 196 del 30/06/2003 (e successive modifiche ed integrazioni) in merito alla protezione dei dati ed in accordo alla normativa europea in materia.

Se Lei accetta di prendere parte a questo studio i rappresentanti del Promotore, le Autorità Regolatorie, i consulenti, il Comitato etico e l'amministrazione sanitaria locale potranno esaminare tutta la Sua documentazione sanitaria. Lo scopo di queste verifiche è controllare che lo studio sia stato condotto correttamente. I Suoi dati non saranno resi pubblici.

Le persone che avranno accesso diretto ai Suoi dati hanno l'obbligo alla confidenzialità e si dovranno conformare alla normativa in materia di confidenzialità.

Lei ha il diritto di consultare le Sue cartelle mediche relative a questo studio e quando possibile, Lei ha il diritto di correggere qualsiasi dato personale che La riguarda. Può richiedere questo tramite lo Sperimentatore.

## **Trattamento dei dati personali**

Per partecipare a questo studio è indispensabile che lei fornisca i suoi dati personali. I suoi dati saranno trattati in accordo al Decreto legislativo N° 196 del 30/06/2003 (e successive modifiche ed integrazioni), e in accordo alle normative europee in materia.

Il titolare del trattamento dei suoi dati personali è l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi e il responsabile è lo Sperimentatore principale dello studio.

Se deciderà di partecipare allo studio, i dati emersi dalle analisi svolte saranno elaborati con metodi statistici per ricavarne le informazioni che costituiscono lo scopo della ricerca.

Avranno quindi accesso ai Suoi dati il responsabile dello studio e i suoi collaboratori, che saranno comunque vincolati all'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti.

Gli addetti al monitoraggio e alla verifica, il comitato etico e le autorità regolatorie potranno accedere direttamente alla Sua documentazione medica per verificare le procedure dello studio e/o i dati, nella misura prevista dalle norme vigenti; firmando il modulo del consenso informato acconsentirà a questo accesso.

I Suoi dati saranno trattati in forma anonima e identificati in base ad un numero di codice che le verrà assegnato al momento del Suo coinvolgimento e alle Sue iniziali. Una lista contenente i Suoi dati in forma nominale, associati al numero di codice assegnatole, sarà detenuta esclusivamente presso il centro di sperimentazione che la custodirà come documento riservato essenziale alla conduzione dello studio clinico.

I risultati dello studio costituiranno il materiale per una pubblicazione scientifica, ma anche in questo lavoro i Suoi dati saranno riportati in forma anonima.

Ai sensi dell'art.7 del D.Lgs. 196/2003 (cosiddetto "Codice della privacy"), Lei avrà il diritto di :

- ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati che la riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile;
- ottenere l'indicazione:
  - o dell'origine dei dati personali
  - o delle finalità e delle modalità di trattamento
  - o della logica applicata in caso di trattamento dei dati con strumenti elettronici
  - o degli estremi identificativi del titolare del trattamento e del responsabile
  - o delle categorie di soggetti a cui i dati possono essere comunicati
- ottenere l'aggiornamento, la rettifica, l'integrazione dei dati;
- ottenere l'attestazione che le operazioni di cui ai due punti precedenti sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui ciò si riveli impossibile o comporti un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato;
- opporsi in tutto o in parte, per legittimi motivi, al trattamento dei dati personali, anche se pertinenti allo scopo della raccolta;

Lei potrà interrompere la sua partecipazione in qualsiasi momento senza dover fornire spiegazioni. In tal caso non saranno raccolti ulteriori dati, mentre quelli già raccolti verranno trattati con le modalità sopra descritte.

## **Altre informazioni**

Lo studio viene proposto dalla comunità scientifica e non dall'industria farmaceutica.

Per aderire allo studio è necessario firmare il foglio di consenso informato.

## ALLEGATO 3A

### CONSENSO INFORMATO ALL'ESECUZIONE DI ANALISI GENETICHE SU MINORE

1. Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_  
Residente in \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_  
Via \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_,

2. Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_  
Residente in \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_  
Via \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_,

entrambi esercenti la patria potestà sul minore \_\_\_\_\_  
nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_

### DICHIARIAMO

di essere stati informati su scopi, procedure, limiti e vantaggi delle seguenti indagini proposte a nostro figlio: \_\_\_\_\_

Alle domande da noi poste è stato risposto dal Dott. \_\_\_\_\_ in modo comprensibile ed esauriente.

Pertanto, al fine di consentire l'esecuzione delle suddette indagini genetiche:

- autorizziamo l'esecuzione di un prelievo di sangue a nostro figlio
- autorizziamo l'utilizzo del tessuto prelevato in sede chirurgica
- autorizziamo l'acquisizione di fotografie che documentano il caso
- autorizziamo l'acquisizione di documentazione clinica relativa al caso
- autorizziamo l'impiego dei dati, in forma anonima, per scopi scientifici
- desideriamo essere informati dei risultati dell'analisi, *oppure*:
- non vogliamo essere informati circa i risultati del test effettuato
- autorizziamo la comunicazione dei risultati dell'indagine alle seguenti persone:

Medico curante, Dr. \_\_\_\_\_  
Altri: \_\_\_\_\_

- autorizziamo la conservazione del materiale biologico ed il suo utilizzo per eventuali future indagini riguardanti la patologia in esame, *oppure*:
- non autorizziamo la conservazione del materiale biologico, ma acconsentiamo ad essere ricontattati in futuro per eventuali ulteriori indagini.

Siamo, infine, consapevoli del nostro diritto a modificare in qualsiasi momento la volontà in merito a quanto dichiarato.

Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Confermo di avere spiegato scopi, procedure, limiti e vantaggi dell'indagine genetica proposta

Firma del medico \_\_\_\_\_

## ALLEGATO 3B

### CONSENSO INFORMATO ALL'ESECUZIONE DI ANALISI GENETICHE

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
nato/a a \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_  
Residente in \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_  
Via \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

#### **DICHIARO**

di essere stato informato/a, a voce e per iscritto, su scopi, procedure, limiti e vantaggi delle seguenti indagini a cui mi è stato proposto di sottopormi: \_\_\_\_\_

Alle domande da me poste è stato risposto dal Dott. \_\_\_\_\_ in modo comprensibile ed esauriente.

Pertanto, al fine di consentire l'esecuzione di indagini genetiche relative alla patologia in esame:

Acconsento a sottopormi ad un prelievo di sangue	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Autorizzo l'utilizzo del tessuto prelevatomi in sede chirurgica	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Autorizzo l'acquisizione di fotografie che documentano il mio caso	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Autorizzo l'acquisizione di documentazione clinica relativa al mio caso	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Autorizzo la conservazione e la gestione dei miei dati (ai sensi della L. 675, 1996, e successive integrazioni)	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Autorizzo l'impiego dei miei dati, in forma anonima, per scopi scientifici	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Desidero essere informato dei risultati dell'analisi	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Autorizzo la comunicazione dei risultati dell'indagine alle seguenti persone:

Medico curante, Dr. \_\_\_\_\_

Altri: \_\_\_\_\_

Autorizzo la conservazione del mio materiale biologico ed il suo utilizzo per eventuali future indagini riguardanti la patologia in esame

SI  NO

Acconsento ad essere ricontattato in futuro per eventuali ulteriori indagini

SI  NO

Sono, infine, consapevole del mio diritto a modificare in qualsiasi momento la mia volontà in merito a quanto dichiarato.

Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Confermo di avere spiegato scopi, procedure, limiti e vantaggi dell'indagine genetica proposta

Firma del medico

\_\_\_\_\_