

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

**N. 1**

# La Sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)



**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)

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).

**Annarosa Soresina**

Università di Bari

# **La Sindrome di Wischott Aldrich (WAS)**

Definizione

Come si presenta la malattia

Il quadro clinico

Diagnosi

Ereditarietà

Come viene curata la malattia

Le precauzioni da osservare

L'ambiente familiare

Prospettive

Coordinamento scientifico della serie

**Alessandro Plebani**

Università di Brescia

Contributi

**Bruno Dallapiccola**

Università di Roma

**Antonio Cao**

Università di Cagliari



## Definizione

È una immunodeficienza congenita ereditaria legata al cromosoma X, recessiva, e viene perciò trasmessa dalla madre (da uno dei due cromosomi X) ai figli maschi. È stata codificata nel 1968 in seguito alle ricerche dei due studiosi a cui deve il nome: il dott. Wiskott (in Germania negli anni '40) e il dott. Robert A. Aldrich (negli USA, negli anni '50). Il gene-malattia è localizzato sul braccio corto del cromosoma X ed è stato chiamato WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein). La WAS è classificata come “immunodeficienza combinata”, poiché il deficit immunitario colpisce il sistema di entrambi i linfociti B e T, i principali produttori di anticorpi, e come “sindrome”, poiché presenta alcuni altri problemi clinici. Colpisce circa un neonato ogni 250.000 maschi.

## Come si presenta la malattia?

Comprende una serie di problemi clinici importanti tra cui:

- frequenti infezioni, a causa dei deficit nei linfociti T e B, i principali meccanismi di difesa del sistema immunitario
- emorragie, causate da una carenza di piastrine nel sangue
- eczema.

Il deficit immunitario, pur interessando sia i linfociti B che T, è parziale, a differenza di quanto avviene nelle SCID (Severe Combined Immune Deficiency). In particolare, i pazienti WAS sono capaci di produrre anticorpi contro certi microrganismi (come il tetano) ma sono incapaci di produrre contro altri germi, come l'*Hemophilus influenzae* o lo pneumococco, che presentano sulla loro membrana antigeni polisaccaridici. A causa di questo difetto, le infezioni con questi tipi di batteri non possono essere sconfitte normalmente; i pazienti WAS sviluppano quindi frequenti e/o ricorrenti infezioni alle orecchie (otiti), ai polmoni (polmoniti) o perfino meningiti. Il numero dei linfociti T è normale alla nascita, ma diminuisce progressivamente nel tempo. Inoltre, i linfociti T presentano difetti funzionali. A causa di queste alterazioni, i pazienti WAS possono sviluppare infezioni da germi opportunisti (germi che non danno luogo a problemi clinici nei soggetti normali) come

la candida, lo *Pneumocystis carinii* (microorganismo che procura infezioni, soprattutto polmonari, nei soggetti immunodepressi) o i virus dell'herpes. Solitamente, nella WAS, le piastrine - cellule del sangue che hanno la funzione di aiutare a prevenire e fermare le emorragie - sono presenti in un numero marcatamente ridotto: a fronte di 200.000-400.000 piastrine per millimetro cubo che si riscontrano nel sangue di un soggetto normale, nei pazienti WAS la media risulta essere intorno alle 15.000-35.000.

A causa di questo numero ridotto di piastrine (trombocitopenia o piastrinopenia), i pazienti affetti da WAS possono avere emorragie sulle mucose (cavo orale) o negli organi interni, sia spontaneamente, sia a seguito di piccoli traumi. Le piastrine, oltre ad essere in numero ridotto, sono molto più piccole (circa la metà) rispetto a quelle normali.

Le dimensioni ridotte delle piastrine costituiscono, tra l'altro, il miglior test per confermare la diagnosi di WAS in un bambino con trombocitopenia, in quanto essa è l'unica patologia conosciuta con questa caratteristica.

Infine, in quasi tutti i pazienti con la WAS, è ricorrente l'eczema, un'eruzione della pelle che provoca molto prurito e che è presente in forma leggera in alcuni pazienti, mentre è fastidioso e ribelle alla terapia in altri.

## Il quadro clinico

I maschi affetti da WAS presentano normalmente tutti o alcuni dei sintomi relativi alla trombocitopenia, all'aumentata suscettibilità alle infezioni e all'eczema. Una delle più comuni presentazioni cliniche è la trombocitopenia associata ad una tendenza alle emorragie. Ai maschi affetti possono essere riscontrati dei piccoli puntini violacei sulla pelle subito dopo la nascita, spesso confusi con i lividi a seguito del parto: si tratta di piccole emorragie, di dimensioni simili a quelle di una capocchia di spillo, che vengono denominate petecchie. Le emorragie possono essere anche più grandi e apparire come lividi (porpora); si possono anche manifestare con gengive sanguinanti, prolungati sanguinamenti del naso, o gravi emorragie intestinali (diarrea ematica). Gravi emorragie al cervello possono costituire un pericolo per questi bambini e, prima dei moderni trattamenti disponibili

negli ultimi anni, causavano la morte di circa un terzo dei casi.

L'aumentata suscettibilità alle infezioni può manifestarsi in modi diversi. Possono esservi ricorrenti episodi di otiti (infezioni alle orecchie), di polmoniti virali o batteriche, infezioni al sangue dovute sia a batteri sia a funghi (batteriemia, setticemia) o meningiti.

L'eczema della pelle, infine, può essere un sintomo clinico molto caratteristico. Nei neonati e nel lattante può manifestarsi come "crosta lattea" o con una grave dermatite da pannolino. Nei bimbi più grandi si manifesta normalmente nelle pieghe della pelle intorno ai gomiti, ai polsi e al collo e dietro le ginocchia. E' un sintomo molto frustrante, perché il prurito è spesso intenso e i bambini si grattano fino a sanguinare, spesso anche mentre dormono.

Uno dei problemi molto comuni nei bambini più grandi e negli adulti affetti da WAS è un'alta incidenza di sintomi di autoimmunità. Questo termine descrive in pratica una situazione in cui il sistema immunitario reagisce contro parti del corpo stesso del paziente, riconoscendole come estranee. Nella WAS sono presenti vari sintomi di autoimmunità compresi, per esempio, episodi di febbre alta senza infezioni. Possono anche comparire nuove dermatiti, non correlate con l'eczema, eventualmente associate a tumefazioni dolorose alle caviglie, alle ginocchia e in altre parti del corpo.

I pazienti possono anche sviluppare manifestazioni dolorose, calde e con alterazioni del colorito cutaneo sulle gambe che non coinvolgono le articolazioni, ma sono comunque così severe che possono impedire loro di camminare.

A volte la trombocitopenia peggiora perché una nuova patologia autoimmune delle piastrine si aggiunge al problema che i pazienti WAS hanno già con il basso numero di piastrine.

Occasionalmente, si possono sviluppare delle infiammazioni delle piccole arterie (vasculiti) nella pelle, nel cuore, nel cervello o in altri tessuti, che aggravano i sintomi e la prognosi della malattia. Queste manifestazioni possono verificarsi a qualsiasi età e gli episodi possono durare alcuni giorni o riproporsi più volte per un lungo periodo.

I pazienti affetti da WAS, infine, presentano un aumentato rischio di tumori, soprattutto leucemie e linfomi.

## Diagnosi

Spesso la WAS non è diagnosticata subito correttamente, essendo confusa con altre più comuni cause di trombocitopenia. La diagnosi è più facile quando c'è un'evidente storia familiare alle spalle: poiché è una patologia trasmessa con modalità X recessiva, i pazienti maschi hanno frequentemente fratelli o zii materni (i fratelli della madre) con la stessa patologia. Circa il 60% dei casi ha una storia familiare di questo genere.

Come anticipato, il miglior test per confermare la diagnosi in questi pazienti è un'attenta determinazione della dimensione delle piastrine. La forma più comune di piastrinopenia nel bambino, la Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) è infatti caratterizzata da piastrine che sono più grandi rispetto a quelle normali, mentre la piastrine WAS presentano circa la metà delle dimensioni normali ( $8 \mu^3$  anziché  $15 \mu^3$ ).

Nei neonati, le dimensioni delle piastrine costituiscono spesso l'unico elemento per confermare la diagnosi, mentre nei bimbi sopra i due anni, la diagnosi viene avvalorata anche dalla dimostrazione di vari difetti immunologici.

Il numero dei linfociti è spesso normale nei bambini WAS e anche i test di stimolazione dei linfociti in vitro, utilizzando la fitoemoagglutina (una sostanza di origine vegetale che li fa moltiplicare), è spesso normale. Invece, i livelli degli anticorpi diretti contro gli antigeni del gruppo sanguigno (le isoemmagglutinine) sono bassi e dopo vaccinazione contro lo pneumococco o l'hemophilus influenzae, non si ottiene produzione di anticorpi specifici. Infine, nei pazienti con WAS, è spesso alterata la funzione dei granulociti e dei monociti, che a causa del difetto di motilità non riescono a raggiungere in tempi normali le sedi di infiammazione.

Da alcuni anni è possibile identificare con precisione il gene difettivo della malattia (WASP), utilizzando tecniche di analisi del DNA.



## Ereditarietà

Come descritto più sopra, la WAS è ereditata come malattia recessiva legata all' X, così che solo i maschi sono affetti.

Quando una donna è identificata come portatrice del gene WAS, spesso sorge il problema sull'opportunità di avere altri figli.

Statisticamente, infatti, ogni feto maschio di quella donna ha il 50% di probabilità di avere la WAS.

La decisione di avere altri bambini è molto personale e dipende da molti fattori, comprese le convinzioni filosofiche e religiose dei genitori, il loro concetto dell'impatto della malattia del bimbo sulla loro vita e su quella degli altri componenti della famiglia, ed altri fattori che sono differenti da caso a caso.

Nel caso di una gravidanza di una donna portatrice di WAS, comunque, è possibile effettuare, già alla 12° settimana, una diagnosi per verificare il sesso del nascituro, prelevando dei villi coriali dall'utero materno. Se il feto risulta di sesso maschile, il tessuto prelevato può essere analizzato in laboratorio per verificare a livello molecolare se è affetto dalla sindrome.

La ricerca di mutazioni (errori genetici) nel gene WASP è importante anche per identificare nelle famiglie colpite da WAS le donne portatrici, ancor prima che abbiano figli.

## Come viene curata la malattia?

Non appena viene diagnosticata la WAS ed il suo grado di gravità possono essere iniziati diversi tipi di trattamento.

Prima di tutto, se il paziente ha fratelli o sorelle sani viene effettuato un prelievo di sangue che stabilisce il grado di compatibilità con il paziente (la cosiddetta tipizzazione HLA). In caso positivo, infatti, cioè di perfetta compatibilità (HLA identico), uno dei fratelli o sorelle del bambino malato potrebbe essere utilizzato come donatore per il trapianto di midollo osseo. I risultati dei trapianti di midollo con donatori HLA identici nella WAS, infatti, sono eccellenti, con un successo (guarigione definitiva della malattia) di oltre l'85% dei casi. Vi è un'altra possibilità di trapianto, che sta dando risulta-

ti molto positivi, utilizzando il cordone ombelicale. Se un bimbo è in attesa di trapianto e nasce una sorellina o un fratellino che siano compatibili, infatti, al momento del parto viene prelevato il sangue dal cordone, molto ricco delle stesse cellule staminali prodotte dal midollo osseo.

Se non ci sono donatori compatibili, invece, va preso in considerazione il trapianto da donatori familiari parzialmente compatibili (come uno dei due genitori, ciascuno dei quali è uguale solo per il 50% al bambino malato) o da donatore da banca. In questo ultimo caso, viene fatta una ricerca continua a livello nazionale e/o internazionale, tramite le banche dati volontarie che raccolgono le informazioni e i dati dei donatori di midollo osseo.

In Italia l'Associazione che opera in questo settore è l'ADMO (Associazione Donatori di Midollo Osseo) e la sede della banca dati italiana dei donatori è presso l'Ospedale Galliera di Genova. I risultati dei trapianti di midollo da donatore compatibile di banca hanno un successo del 70%.

Nel caso in cui fosse urgente procedere al trapianto con un donatore non completamente compatibile, le probabilità di successo sono del 30%; nel caso in cui, invece, il quadro clinico sia complessivamente buono, gli affetti da WAS sono trattati con altre cure.

La cura con antibiotici va condotta ininterrottamente e indefinitamente, per evitare le infezioni. Le emorragie vanno pure trattate con attenzione in modo costante nei pazienti affetti.

La complicanza più severa della piastrinopenia è lo sviluppo di emorragie al cervello (intracerebrali), che riguarda un numero consistente di pazienti e che deve essere trattata in modo aggressivo e radicale, per evitare che risulti fatale.

La rimozione chirurgica della milza, un organo linfoide nell'addome, corregge la trombocitopenia in oltre il 90% dei casi, ma è a sua volta causa di altre complicanze.

Le normali funzioni della milza sono di filtrare il flusso sanguigno, mentre nella WAS la milza erroneamente filtra le piastrine dal sangue e le distrugge.

L'intervento di asportazione della milza, chiamato splenectomia, è relativamente semplice. Per prevenire infezioni dopo la splenectomia, vengono

somministrati antibiotici quotidiani e/o regolari infusioni di immunoglobuline per via endovenosa. Tuttavia, nonostante la somministrazione di antibiotici (penicillina), vi è un rischio aumentato di setticemie, che spesso assumono un decorso fulminante e possono quindi causare la morte del paziente. La splenectomia va quindi praticata se i sintomi emorragici sono severi e persistenti e se il numero delle piastrine rimane costantemente molto basso (inferiore a 20.000). In ogni caso, se si decide di non ricorrere alla splenectomia, è importante osservare alcune norme di cautela, evitando attività fisiche che possono provocare traumi alla testa o comunque proteggendo il capo con il casco quando il bambino è piccolo, quando va in bicicletta, ecc..

L'uso regolare di antibiotici e di immunoglobuline endovena ed il ricorso giudizioso alla splenectomia si sono rivelati molto efficaci nel controllare molti problemi della WAS. I pazienti possono tranquillamente svolgere quasi tutte le attività di un soggetto normale (andare in bicicletta, praticare sport di contatto, ...), attività che essi non sarebbero in grado di svolgere se le loro piastrine fossero in numero molto limitato.

Con questo trattamento, si è ottenuta una netta diminuzione dell'incidenza di infezioni batteriche e si è notevolmente migliorata la qualità di vita nei pazienti affetti da WAS.

## **Le precauzioni da osservare**

Non è necessario isolare questi bambini dal contatto con gli altri per proteggerli da eventuali infezioni. Il loro difetto immunitario non è così grave come nei bambini affetti da SCID, in cui l'isolamento è opportuno.

I contatti con altri bimbi sono, anzi, da incoraggiare per sviluppare in loro un buon grado di socialità, che potrebbe essere messo a dura prova dalle cure a cui sono già sottoposti e dalle attenzioni e preoccupazioni di cui sono circondati.

Così come nel caso di bimbi con altre immunodeficienze, ai soggetti affetti da WAS non devono essere somministrati vaccini a base di virus vivi (come il vaccino anti-Polio di Sabin e il vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia) poiché c'è la possibilità, anche se remota, che il vaccino del virus, anche se

attenuato, possa causare una malattia, a causa del difetto immunitario presente nei bambini WAS.

Anche l'igiene personale, e la cura della pelle in particolare, è un altro aspetto che necessita grande attenzione nella maggior parte dei pazienti affetti da WAS. L'eczema è normalmente controllato seguendo alcune semplici linee guida.

È opportuno evitare un'eccessiva frequenza dei bagni, poiché seccano la pelle e peggiorano l'eczema. È consigliabile usare olio da bagno durante il bagno e una crema (tipo Vaseline o Eucerina) dopo il bagno e almeno altre due volte al giorno, nelle zone del corpo secche e colpite dall'eczema.

Possano essere molto utili anche le creme a base di cortisone, se applicate con parsimonia nelle aree di particolare infiammazione, ma il loro abuso dovrebbe essere evitato.

Sebbene non ci siano diete alimentari particolari da seguire, una nutrizione completa e bilanciata è importante.

Occasionalmente, si ritiene che alcuni cibi specifici, come uova e farina, possano contribuire a peggiorare l'eczema e, quindi, in questi casi, dovrebbero essere evitati. Come regola generale, tuttavia, non sono stati individuati cibi particolari che creino problemi specifici. I sintomi relativi alle manifestazioni autoimmuni possono presentare un dilemma difficile nel trattamento, poiché per controllarle, sebbene il sistema immunitario dei pazienti WAS sia già debole, può divenire necessario usare farmaci che sopprimono ulteriormente il sistema immunitario. Cortisonici e farmaci antinfiammatori non steroidei, come l'indometacina, possono essere d'aiuto nel controllare i sintomi di autoimmunità.

## **L'ambiente familiare**

Qualsiasi persona, a maggior ragione se un bimbo, affetta da una malattia seria e cronica ha bisogno di tutto il supporto e l'affetto che i genitori e le persone vicine possono dargli. Essi devono infatti tollerare ripetuti ricoveri ospedalieri che possono richiedere cure dolorose.

In questi casi, i genitori devono tirar fuori tutte le loro energie interiori per

imparare a gestire l'ansia e lo stress e hanno bisogno di sviluppare meccanismi che li aiutino a «gestire» la malattia del proprio bambino; risorse esterne sono spesso necessarie per fornire alla famiglia un supporto emotivo. Il tempo e le energie richieste ai genitori di un bimbo con la WAS possono rischiare di travolgerli, se non si impongono di ritagliarsi uno spazio, anche piccolo, per se stessi e per mantenere le proprie relazioni con gli altri.

## Prospettive

Anni fa, la WAS era ritenuta una delle forme più gravi di immunodeficienza primitiva, con una sopravvivenza nell'infanzia molto modesta.

Sebbene rimanga una patologia molto grave, con alcuni casi di morte nell'infanzia, molti maschi affetti vivono ora la loro vita attiva da trentenni e quarantenni, anche senza trapianto di midollo. Sono diventati papà essi stessi e, a dispetto dei problemi che la loro condizione cronica impone, sono adulti responsabili, in grado di vivere in pieno la loro vita. Sul fronte della ricerca, comunque, si stanno compiendo passi importanti che rendono meno lontano di quello che si pensi la sconfitta di questa patologia, così come di altre immunodeficienze. Negli ultimi anni, infatti, i progressi della genetica molecolare hanno permesso di riprodurre in laboratorio, cioè di “clonare”, alcune sequenze di geni responsabili di alcune patologie. Questo risultato è un passo fondamentale per intervenire in un soggetto malato, “sostituendo” o “affiancando” nel suo DNA, al gene mutato, un gene normale “sintetizzato” artificialmente. Questa tecnica viene chiamata “terapia genica”. La strada da fare è ancora lunga e sussistono numerosi e cruciali problemi da risolvere di natura tecnica, economica ed etica. Tuttavia rimane il fatto che anche ciò che oggi è normalmente praticabile fino a pochissimi anni fa era ritenuto difficilmente realizzabile. Anche questa speranza nella ricerca scientifica deve rappresentare per i genitori e i pazienti uno stimolo per continuare a non abbassare la guardia nella lotta contro questa patologia.

## 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 AIP O.d.V.

**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)

**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](mailto:info@aip-it.org)

website: [www.aip-it.org](http://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](mailto: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](mailto:info@aip-it.org)

[www.aip-it.org](http://www.aip-it.org)