

Le immunodeficienze secondarie

Per il pediatra

Luisa Galli

*Dipartimento di Scienze della Salute,
Sezione di Pediatria, Università di Firenze
Struttura Complessa di Malattie Infettive Pediatriche
AOU Meyer, Firenze*

Immunodeficienze secondarie

Malattie infettive:
HIV

Malnutrizione

Prematurita'

Immunita'
adattiva e innata

Chirurgia/ Traumi
Splenectomia

Malattie
genetiche e
Metaboliche
(diabete)

Farmaci
immunosoppressivi

Chinen & Sherer

J Allergy Clin Immunol 2008;121:S388-92

Immunodeficienze secondarie: due patterns

Ricche risorse economiche

Prematurità

Terapie immunosoppressive



Scarse risorse economiche

Infezioni (HIV, Morbillo, Parassitosi)

Malnutrizione

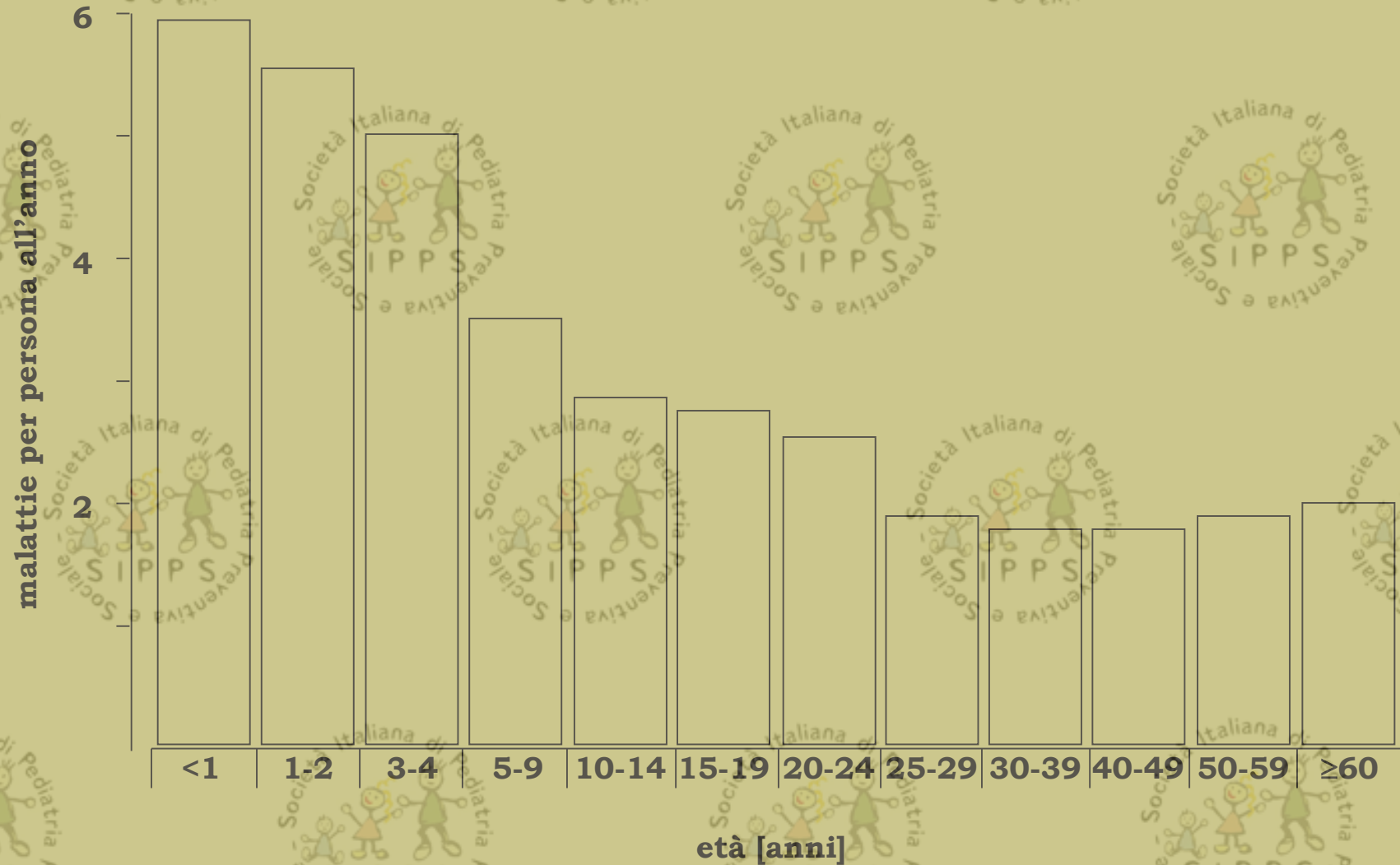
Principali cause di immunodeficienza acquisita

Immunodeficienza acquisita secondaria a condizioni patologiche	Immunodeficienza acquisita su base iatrogena
Virus dell'immunodeficienza umana	Splenectomia
Infezioni virali e batteriche	Timectomia
Neoplasie	Interventi chirurgici
Malattie autoimmuni	Ustioni estese
Enteropatie protido-disperdenti	Traumi
Sindrome nefrosica	Terapia steroidea prolungata
Insufficienza renale cronica	Farmaci citotossici
Diabete mellito	Farmaci biologici
Malnutrizione proteico-calorica	Radiazioni ionizzanti

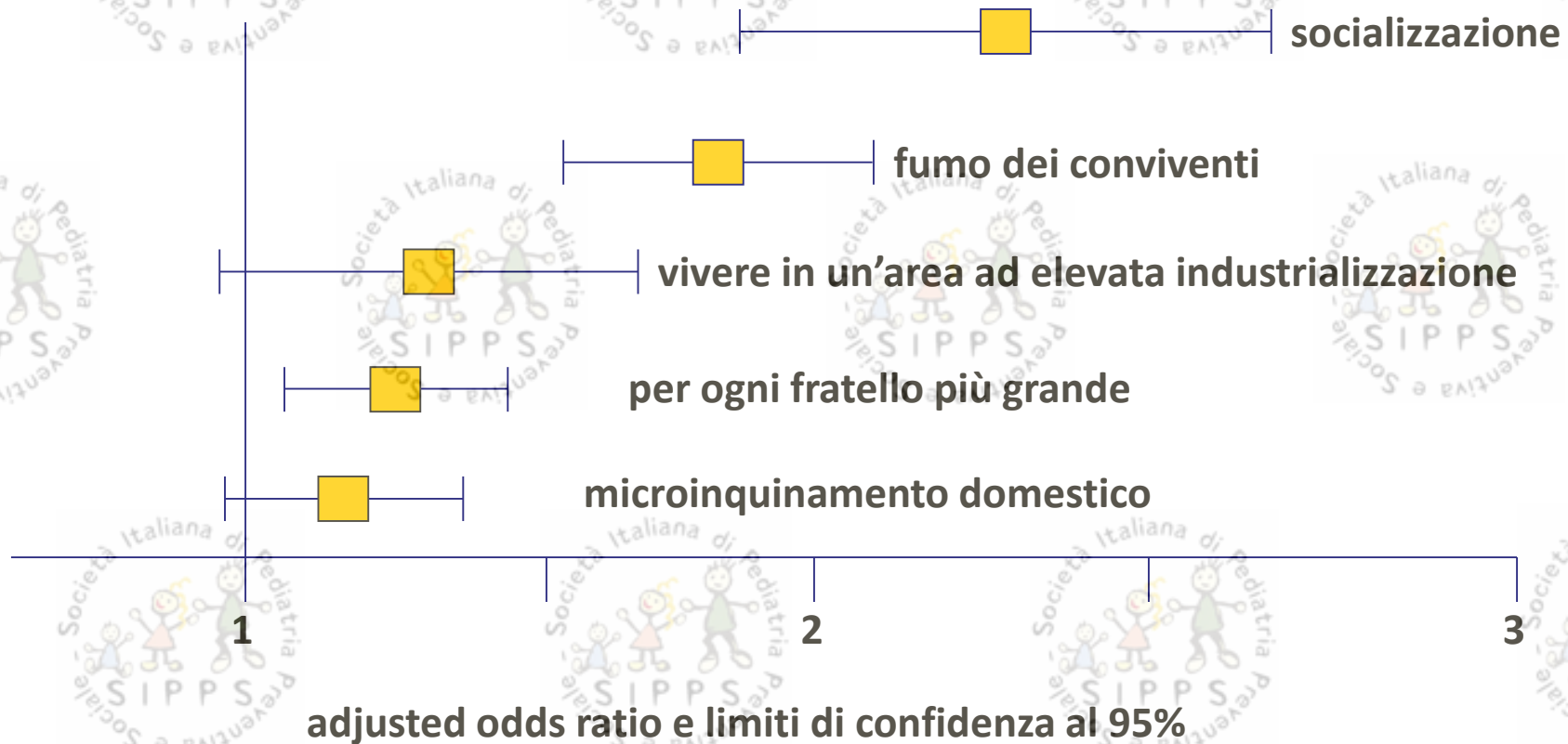
Malattie infettive

THE LANCET **incidenza annuale media di malattie da infezione respiratoria per classe di età**

Heikkinen T & Järvinen A. Lancet 2003; 361: 51-59



fattori di rischio per IRR in 286 bambini di età fra 3 e 6 anni

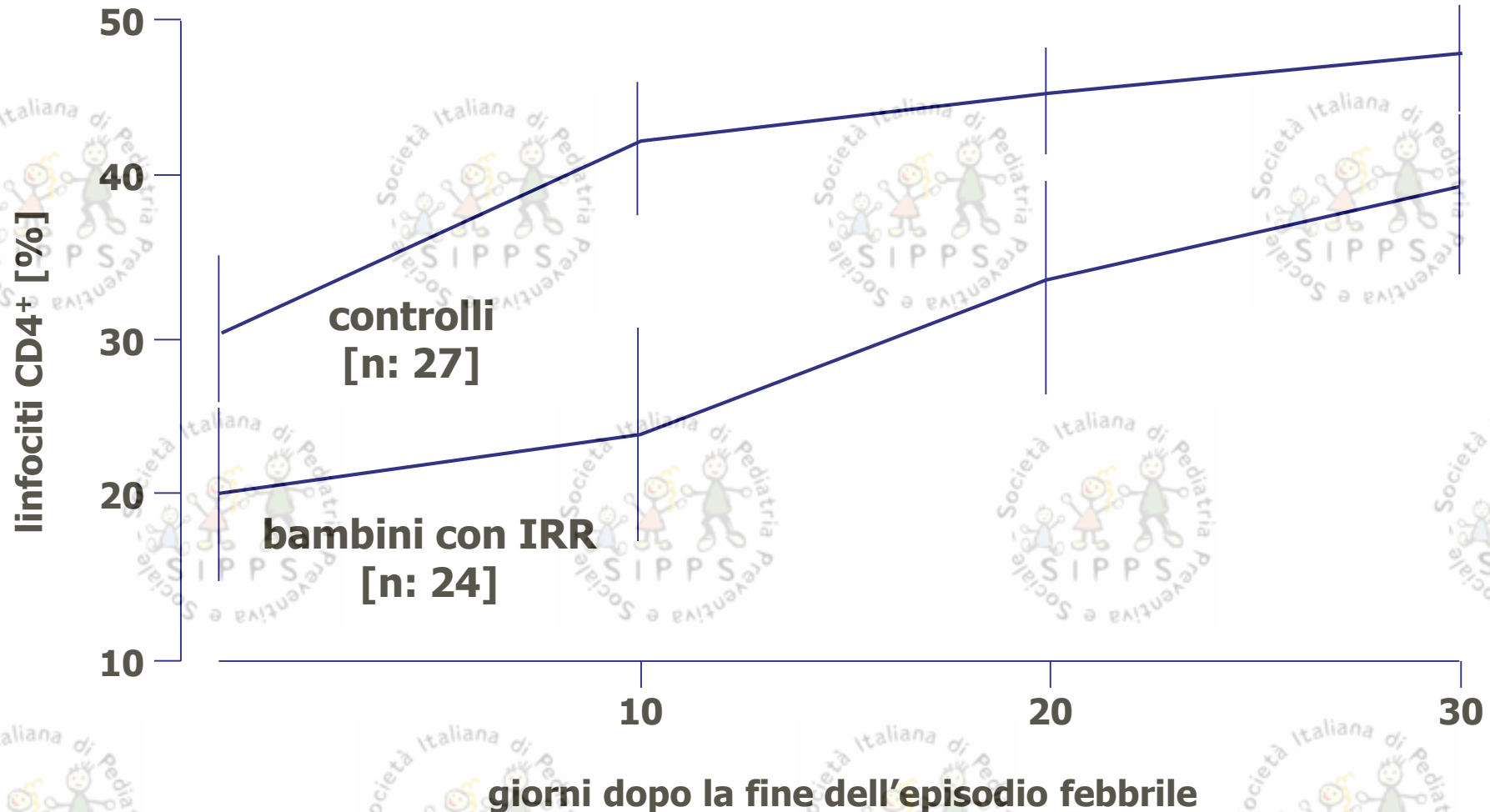


de Martino M, Galli L, Vierucci A.

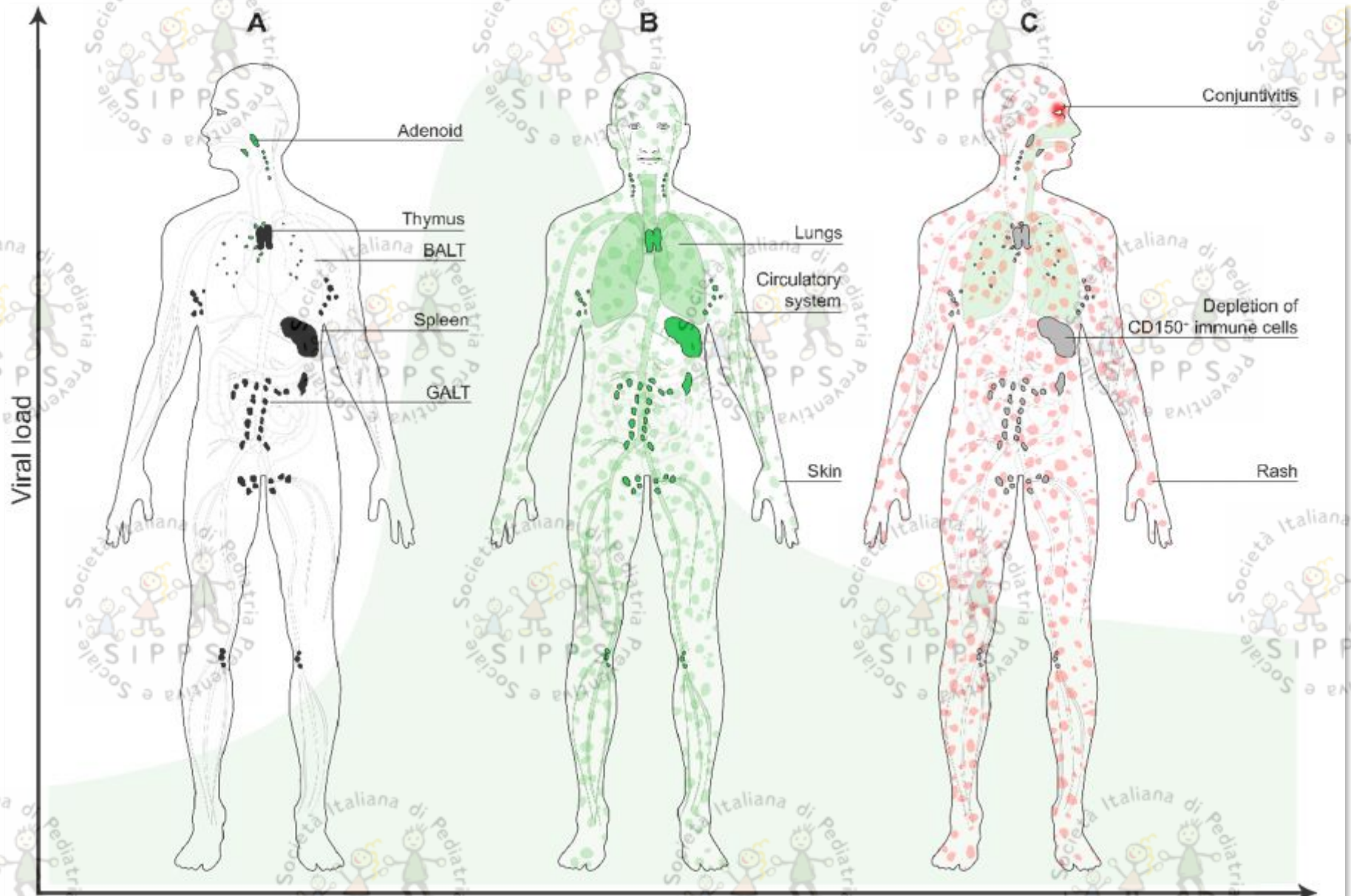
The child with recurrent respiratory infections.
in: "Pathogenesis and Control of Viral Infections",
Raven Press: New York 1989

linfociti CD4⁺ dopo un episodio di malattia da infezione respiratoria

de Martino M, Galli L, Vierucci A. the child with recurrent respiratory infections.
in: "Pathogenesis and control of viral infections"
Raven Press: New York 1989



morbillo



Immunosoppressione dopo morbillo

Replicazione virus e
obliterazione tessuti linfatici in
BALT e GALT

Linfopenia in fase acuta (1 settimana), ma
immunosoppressione per settimane, fino a 2
anni

Penetrazione patogeni a livello
della mucosa respiratoria e
gastroenterica

Infezione e deplezione cellule B- e T-
memory CD150+ “ immuno-amnesia”
controbilanciata da espansione linfociti T-
e B- MV- specifici

**Aumentata suscettibilità alle infezioni
e aumento letalità**

Mina M.J., et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015;348:694–699.

[Laksono et al. Viruses](#). 2016 ; 8(8): 210.

Marie, 3 mesi

Nata in Italia da genitori nigeriani

I gravidanza, parto a termine, eutocico, non sofferenza perinatale, allattamento materno esclusivo

Giunge in ambulatorio per **febbre, tachipnea e difficoltà dell'alimentazione** insorte da 4 giorni

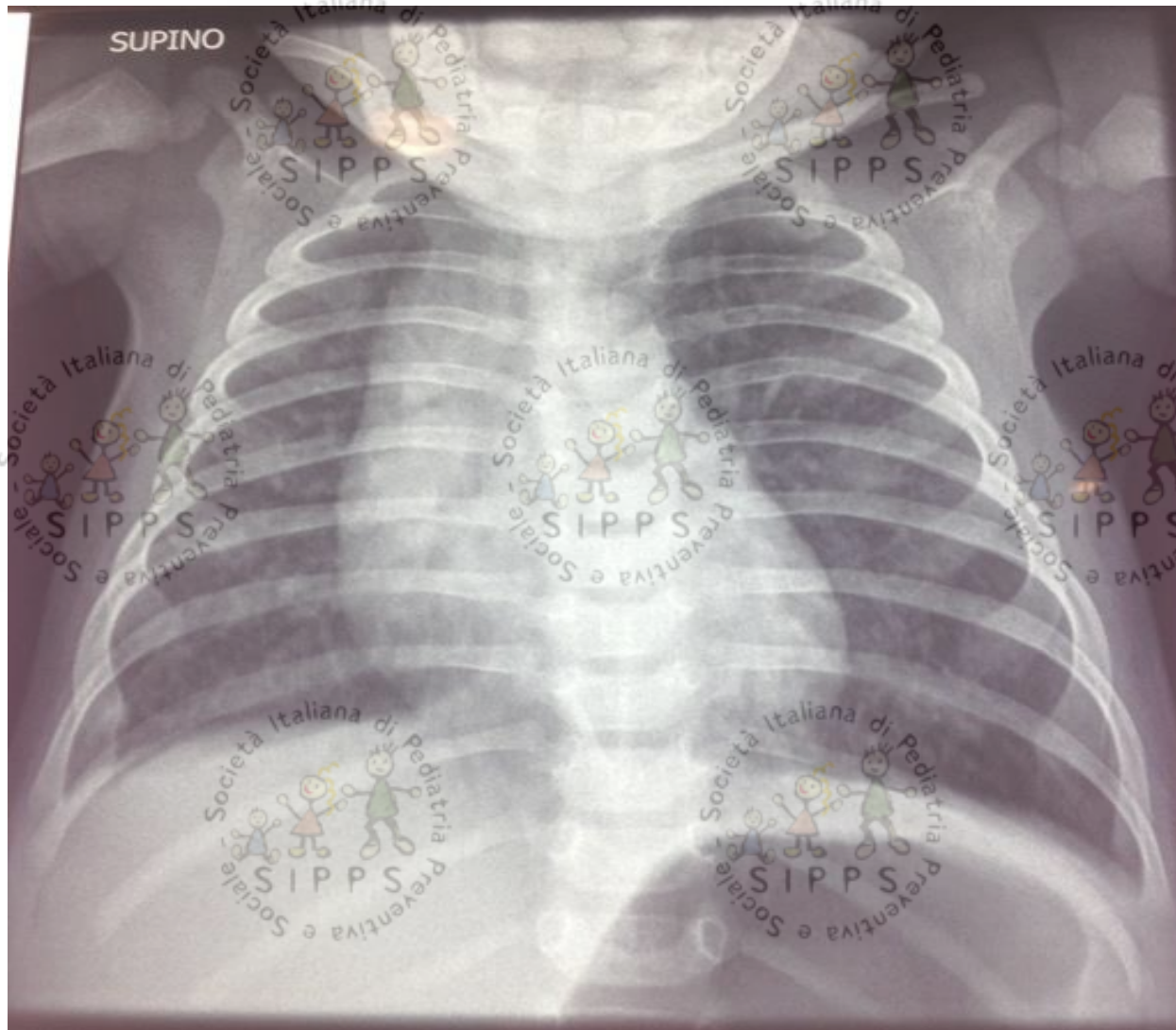
Il pediatra la invia subito al PS dopo aver preso contatti

Al Pronto Soccorso



EO: condizioni generali scadenti, colorito cianotico, FA normotesa, tempo di refill 3", tachipnea (60-80 atti/min), SpO₂ 80% in aa, rientramenti intercostali ed al giugulo.

Esami ematici: Hb 8,4 g/dL, restante emocromo ed indici di flogosi nella norma, LDH 1297 UI/L, EGA: pH 7,24, CO₂ 53.9, HCO₃- 20,6



Rx torace: discreta e diffusa accentuazione interstizio peribroncovascolare in sede iloperilare bilateralmente in assenza di immagini a focolaio

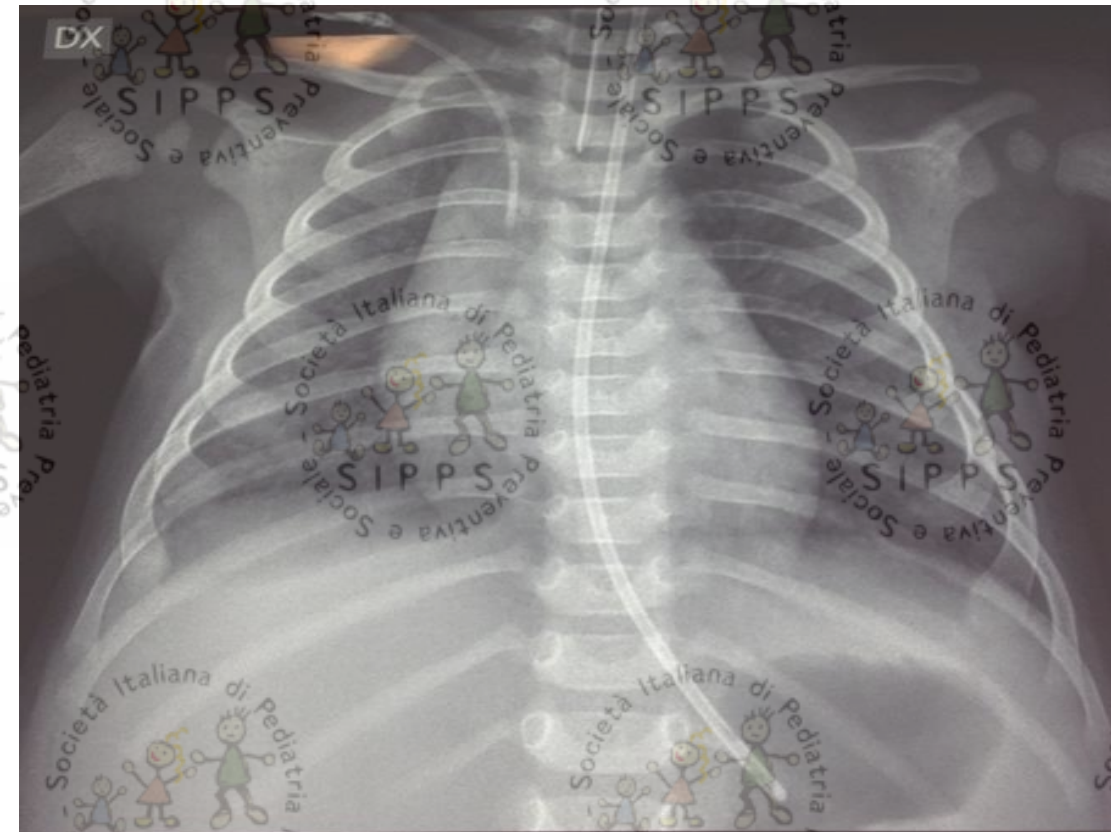
Rapido deterioramento delle condizioni generali e del distress

Rianimazione

Ventilazione non invasiva con CPAP.

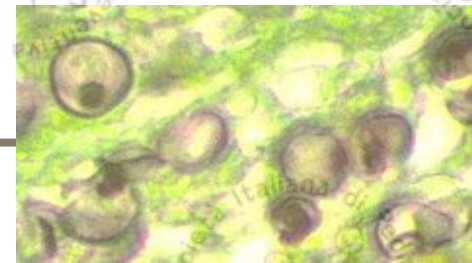
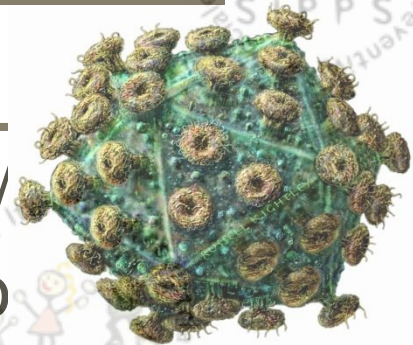
Mancato miglioramento → intubazione

Terapia con: ampicillina-sulbactam, gentamicina, claritromicina per 3 giorni poi sostituita con vancomicina e meropenem



Accertamenti infettivologici

- PCR CMV su sangue e broncoaspirato: 3408/
- PCR *Pneumocystis jiroveci* su broncoaspirato
- *Candida albicans* su broncoaspirato
- Sierologia per HIV 1-2: positiva
- PCR HIV: 649.000 copie/mL
- Sottopopolazioni linfocitarie: CD4 21% = 246/mcL,
CD4/CD8 0,8





Emerging pediatric HIV epidemic related to migration

- 256 970 immigrant children screened
- 36 (median age: 5 years) were HIV-positive
- [14 /100 000]
- 89% came from Africa

MacPherson DW et al. Emerg Infect Dis 2006;12:612-7



AREE ENDEMICHE DI PROVENIENZA MADRI HIV+

Totale <2004 = 611

Totale ≥2004 = 807

EUROPA dell' EST ex U.R.S.S.	
<2004	46 (8.2%)
≥2004	101 (12.7%)

NORD AFRICA	
<2004	157 (28.1%)
≥2004	291 (36.5%)

ASIA	
<2004	24 (4.3%)
≥2004	18 (2.3%)

CENTRO / SUD AMERICA	
<2004	66 (11.8%)
≥2004	84 (10.5%)

AFRICA SUB SAHARIANA	
<2004	266 (47.6%)
≥2004	304 (38.1%)

+ 61 DI PROVENIENZA NON DEFINITA



Main immunologic abnormalities associated with perinatal HIV infection

T cells

decreased CD4+ cells

decreased in vitro response to antigens

decreased CTL response to viral infections

Monocytes/macrophages

decreased ability to present antigen

Humoral

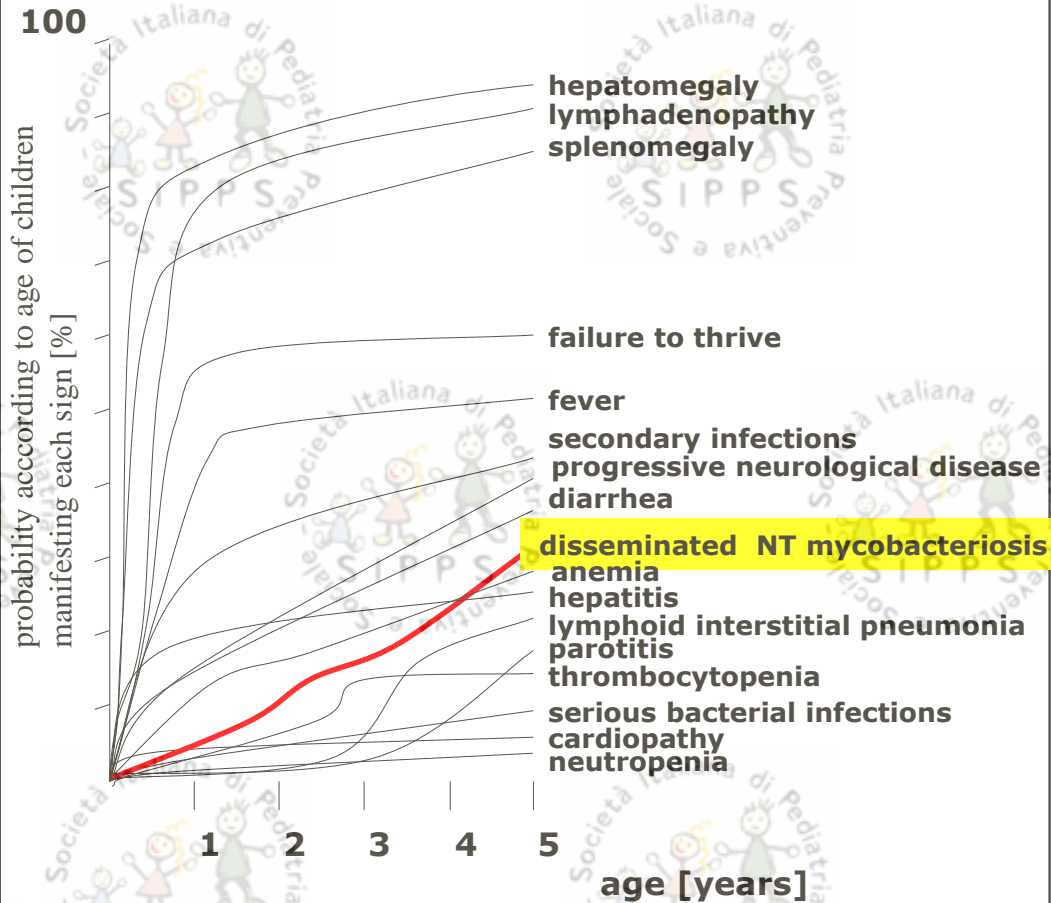
increased IgG, IgA and IgM

poor antibody response to vaccination with T-dependent and T-independent antigens

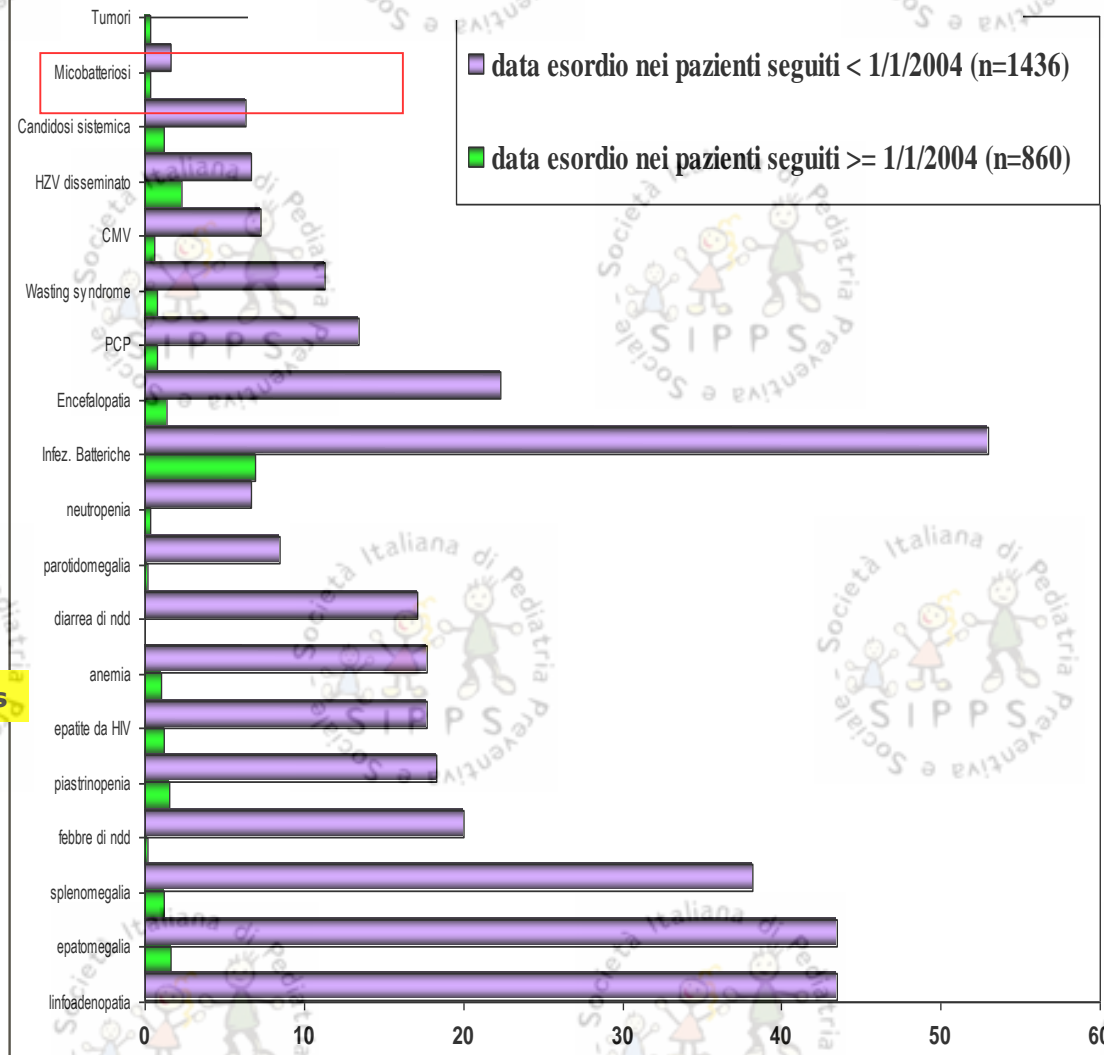


Micobatteriosi disseminata nei bambini con infezione da HIV+

Galli L, et al. for The Italian Register for HIV Infection in Children. AIDS 1995; 9: 455-461



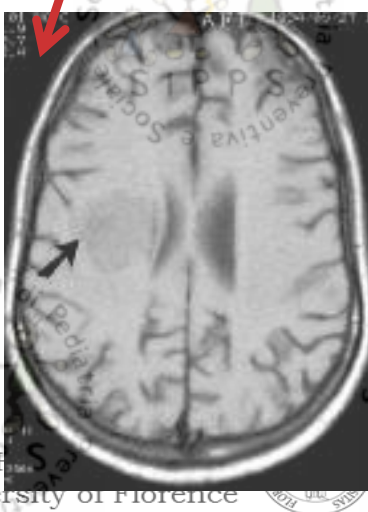
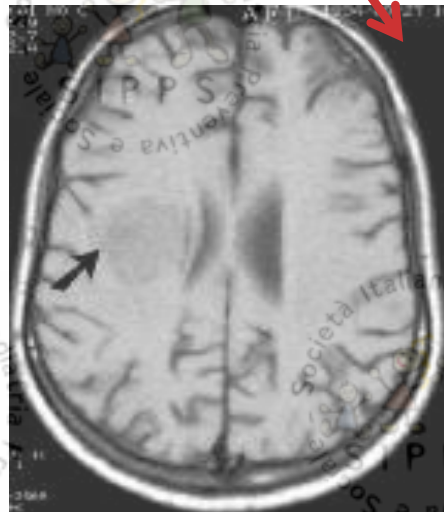
Chiappini E, et al. for The Italian Register for HIV Infection in Children. AIDS. 2007;21:1607-15



Categorie immunologiche secondo la Classificazione CDC 1994



	< 12 mesi	1 – 5 anni	6 – 12 anni
Categorie immunologiche	cellule/mm ³	cellule/mm ³	cellule/mm ³
1 Nessuna evidenza di immunosoppressione	(%) ≥1500 (≥ 25)	(%) ≥1000 (≥ 25)	(%) ≥500 (≥ 25)
2 Immunosoppressione moderata	750–1499 (15-24)	500–999 (15-24)	200–499 (15-24)
3 Immunosoppressione severa	<750 (< 15)	<500 (< 15)	<200 (< 15)



Vaccini e infezione da HIV

BCG

NO

Ty21a

NO

(preferibile vaccino inattivato)

MPRV

SI *

MPR

SI *

Febbre gialla

NO **

RV

SI *

Varicella

SI *

Epatite A

SI

Epatite B

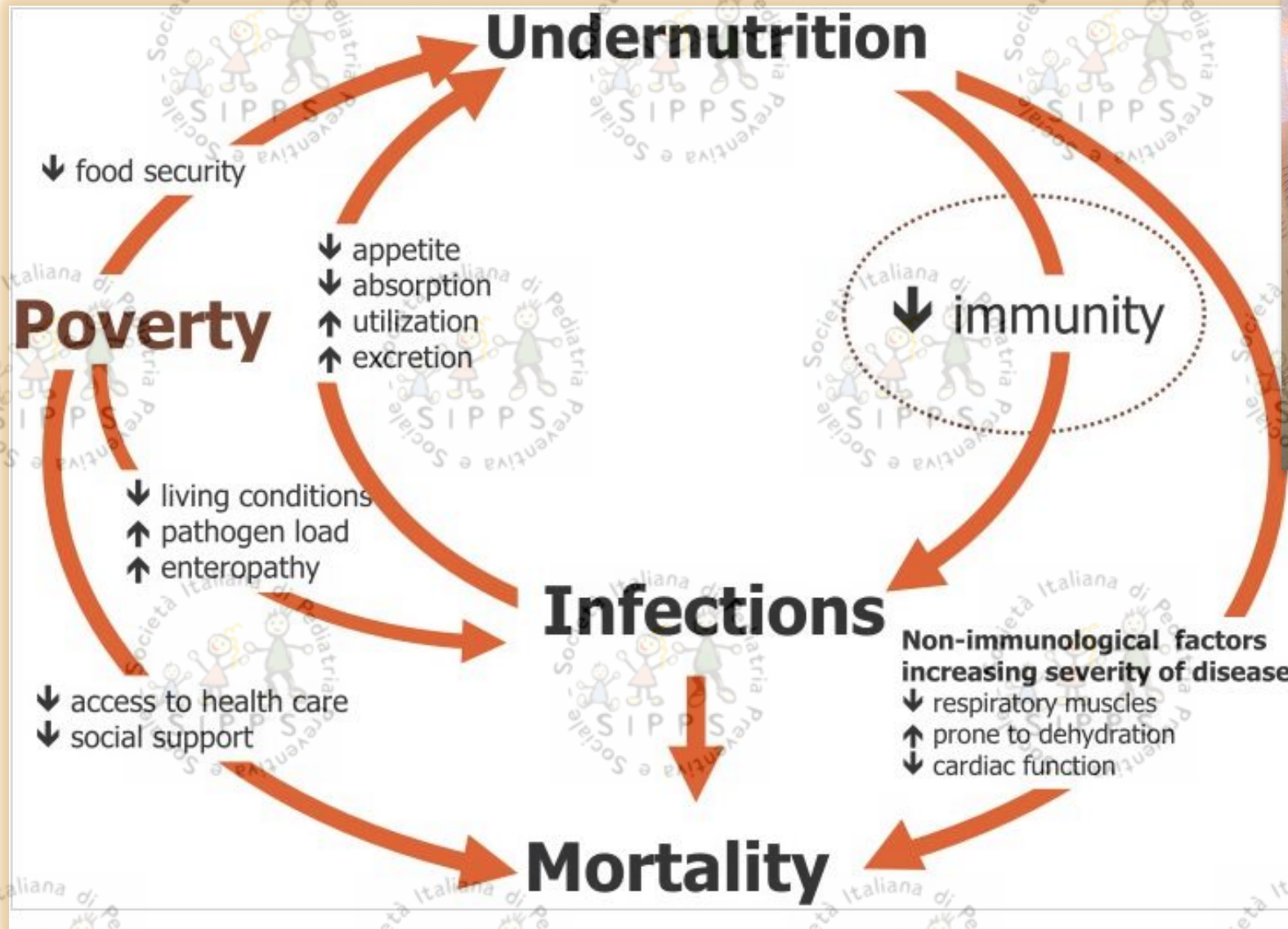
SI

HPV

SI

Influenza

SI



Rytter MJH, et al. (2014) The Immune System in Children with Malnutrition—A Systematic Review. PLoS ONE 9(8): e105017.



Sistema immunitario e malnutrizione (revisione sistematica letteratura)

Non alterati

- GB totali
- Linfociti totali
- Cellule T sangue periferico
- IgG e IgM sangue periferico
- sIgA in urine e s. duodenale
- Aumento PCR in corso di infezione
- Citochine infiammatorie (IL6, TNF α)

Alterati
(malnutrizione grave)

- Produzione acido gastrico ↓
- sIgA salivari e lacrimali ↓
- IgA sangue periferico ↑
- Permeabilità intestinale ↑
- Attività microbicide granulociti ↓
- Fattori complemento ↓
- Ipersensibilità ritardata ↓
- Risposta proliferativa ai mitogeni ↓
- apoptosi linfocitaria ↑
- Linfociti B sangue periferico ↓
- Risposta anticorpale ai vaccini ↓

Alterati
(malnutrizione moderata)

- Dimensione timo ↓
- Citochine Th2 (IL4, IL10) ↑
- Citochine Th1 (IL2, IL12, IFN γ) ↓

Prematurità

Ospedalizzazioni nel 1° anno di vita:

Nati a termine: 8%

Late preterm (34-37 settimane): 17%

Early preterm (< 32 settimane): 30-40%



Gunville et al. J Pediatr 2010;157:209-14

- ❑ Infezioni respiratorie (i.e. VRS, Coronavirus, Rhinovirus, parainfluenza, CMV, Adenovirus)
- ❑ Sepsi precoci e tardive (i.e. Stafilococco, Gram-negativi, Candida spp)

Prematurità

Nel nato a termine:

- Ridotte funzioni e reclutamento granulociti
- Natural killer e APCs immature

Inoltre, nel nato pre-termine:

- Ridotto numero neutrofili e monociti
- APCs producono IL6, IL10 e IL27 (citochine immunosoppressive)
- Alterato rapporto CD4/CD8 (più elevato in VLBW)
- Ridotti livelli di Ig materne
- Ridotti livelli di frazioni del complemento facilitanti l'opsonizzazione?
- Manca vernix caseosa sulla cute



Prematurità

Vaccini

aP
BCG
Epatite B
RV
tutti gli altri

si indicata 1 dose di dTap nella madre al parto
si (< 32 sett.: differire a 3 m se rischio TB basso)
si
si (dose a dimissione)
si

Falsa controindicazione: prematurità non estrema (< 28 settimane)
Somministrazione in ospedale < 28 settimane per rischio apnee

Diabete

Frequency of infections

Infections

Diabetic children

Nondiabetic children

	Range	Range
Skin infections(Bacterial)	0-5	0-1
Fungal infections	0-2	0-1
Respiratory	0-2	0-1
Injection site	0-1	0
UTI	0-1	0
Total Infections	0-8	0-1

Mean HbA_{1c} level

Mean HbA_{1c} level

Infections

With infections

Without infections

P value^a

Skin	12.3±3.2	10.6±2.5	0.005
Respiratory	10.5±2.8	11.±2.8	0.32
UTI	11.8±3.	11.±2.7	0.41

Diabete

Difetti immunitari in diabete tipo 1 e vaccinazioni

- Alterata fagocitosi
- Alterata funzione linfociti T
- Diminuito rapporto CD4-CD8
- Ridotta attività cellule presentanti antigeni
- Ridotta risposta anticorpale ad antigeni proteici T-dipendenti (i.e. tossoide tetanico)

Eisenhut M *Ped Infect Dis J* 2013; 32:928

Ciononostante:

- Vaccino antipneumococcico coniugato indicato nei bambini con DM tipo 1 vs vaccino pneumococcico polisaccaridico

Galli L *Ped Infect Dis J* 2013; 32:929

Tutti i vaccini sono raccomandati. Nessuna controindicazione

SPLENIC STUDIES

I. SUSCEPTIBILITY TO INFECTION AFTER SPLENECTOMY PERFORMED IN INFANCY*

HAROLD KING, M.D., AND HARRIS B. SHUMACKER, JR., M.D.

INDIANAPOLIS, IND.

FROM THE DEPARTMENT OF SURGERY, INDIANA UNIVERSITY MEDICAL CENTER, INDIANAPOLIS

Annals of Surgery
August, 1952

1181 citazioni!

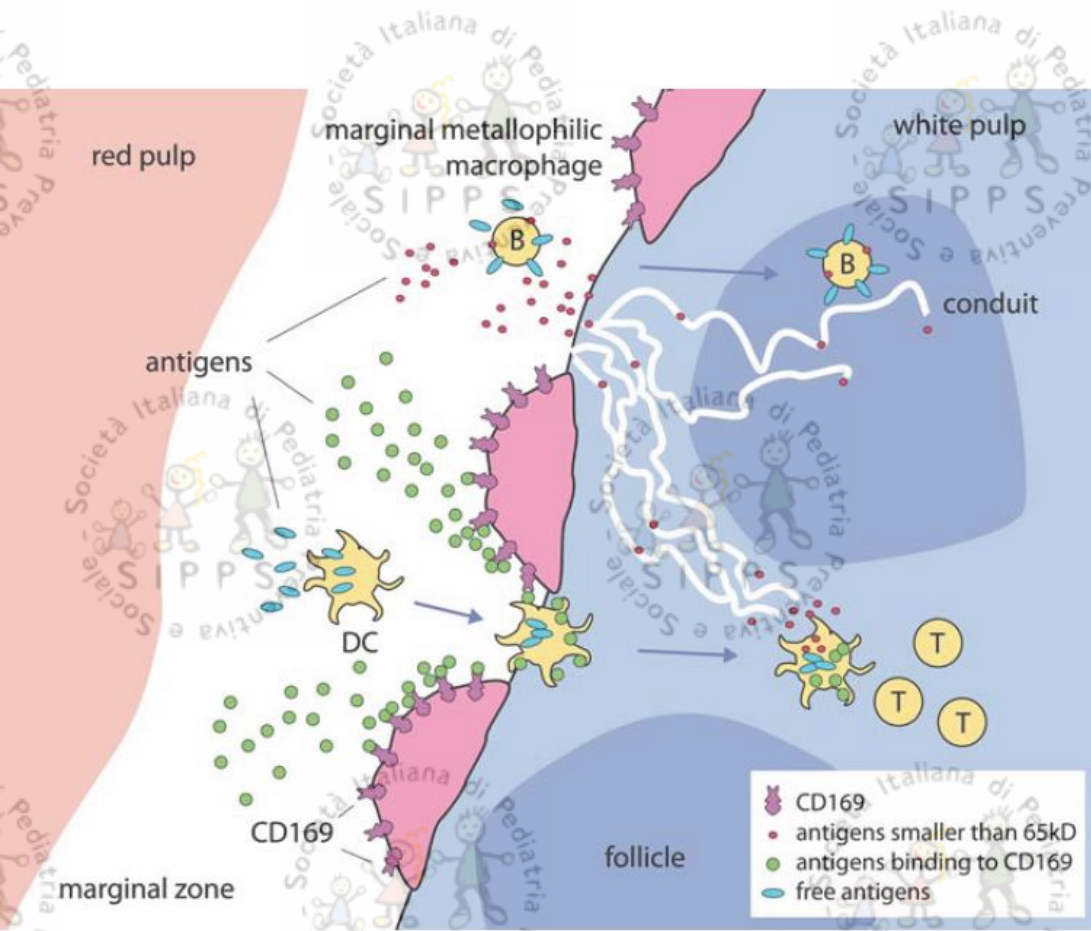
Asplenia anatomica o funzionale

Asplenia anatomica

- Chirurgica (più comune)
- Congenita (rarissima)

Asplenia funzionale

- Anemia falciforme
(per vaso-occlusione e infarti splenici)
- Anomalie congenite vascolari (rarissime)



Ruolo della milza nella processazione degli antigeni e produzione di anticorpi

- Linfociti B e monociti della zona marginale essenziali nell'eliminazione dei batteri capsulati e dei parassiti intraeritrocitari (malaria)
- MZ cellule B si differenziano in cellule B della memoria
- producono anticorpi con meccanismo T-indipendente
- Dopo splenectomia:
- Livelli anticorpari preservati ma perdita linfociti B della memoria specifici

immunoglobulin M memory B cells controlling *S. pneumoniae* infections are generated in the spleen

den Haan JM. *J Innate Immun.* 2012;4:437–45.

Splenectomia

Infezioni da batteri capsulati:

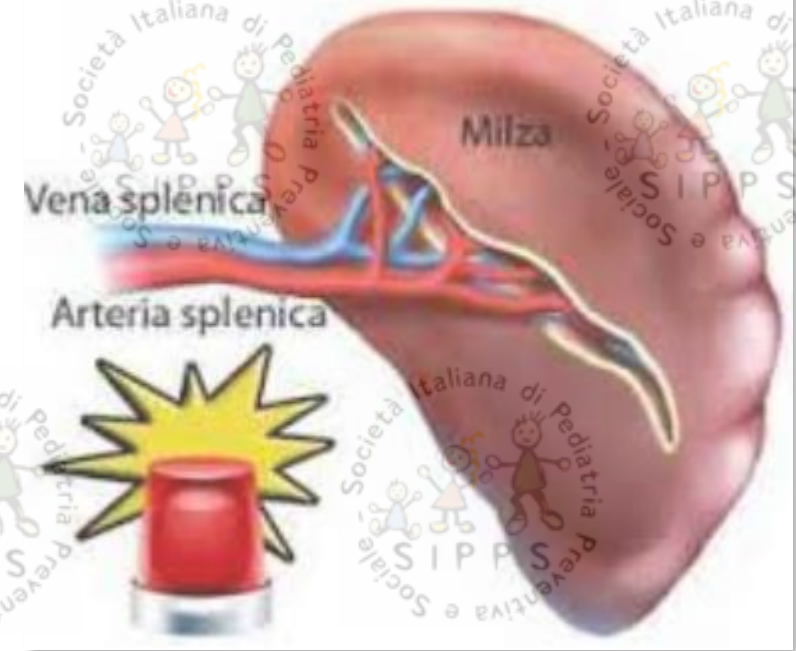
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*

Letalità per sepsi:

- HR: 50 in splenectomia post-traumatica
- HR: 350 in bambini con emoglobinopatie

Rischio di sepsi più elevato

- < 5 anni
- nel 1° anno (fino a 10 anni) dalla splenectomia

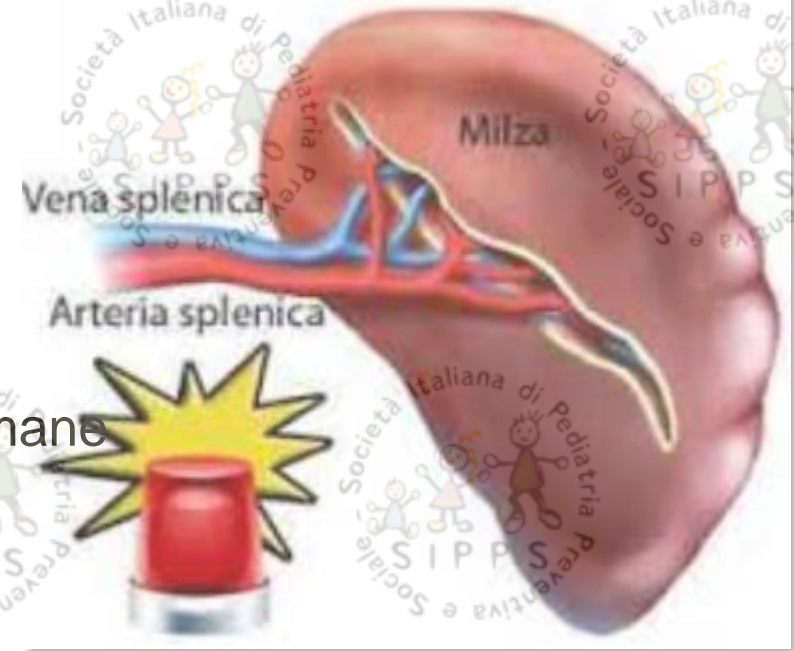


Singer DB. *Perspect Pediatr Pathol.* 1973;1:285-311

Splenectomia

Prevenzione sepsi:

- Vaccino anti-pneumococcico 13v (2 settimane prima se splenectomia elettiva, alla dimissione se d'urgenza)
- Vaccino anti-HiB
- Vaccino anti-meningococco B e ACYW135
- Vaccino antiinfluenzale
- Vaccino MMR e anti-varicella
- Terapia antibiotica (se febbre, ferite, ustioni o morsi di animali)
- Profilassi malaria quando opportuna



Davidson RN. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 657–660

Ministero della Salute
Piano Nazionale Vaccini 2017-2019



Farmaci immunosoppressivi

Alto livello di immunosoppressione

- Chemioterapia antitumorale
- infezione da HIV con linfociti T CD4+ < 14%
- Terapia corticosteroidica ≥ 7 giorni* (prednisone >2mg/Kg/die)**
- Terapia con modulatori immunobiologici (i.e. anti-TNF-come adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept e golimumab) e anticorpi anti-B-linfociti (rituximab)
- Trapianto organi solidi nei 2 mesi successivi
- Trapianto di cellule staminali emopoietiche nei 2 mesi successivi

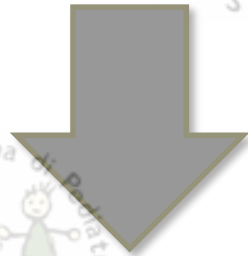
Basso livello di immunosoppressione

- infezione da HIV con linfociti T CD4+ : 14-25%
- Terapia con corticosteroidi giornaliera a dosi più basse del livello di immunosoppressione ≥ 7 giorni* o terapia corticosteroidica a giorni alterni
- Terapia con metotrexato a un dosaggio ≤ 0.4 mg/kg/settimana, azatioprina a un dosaggio ≤ 3 mg/Kg/giorno o 6-mercaptopurina a un dosaggio $\leq 1,5$ mg/Kg/giorno

I glucocorticoidi

(prednisione > 2 mg/kg per almeno 2 settimane, o equivalenti)

- riducono la produzione di citochine (IL-1, IL-6 e TNF- α)
- alterano chemiotassi e fagocitosi neutrofila
- interferiscono con la produzione e la redistribuzione di linfociti T (linfopenia periferica)



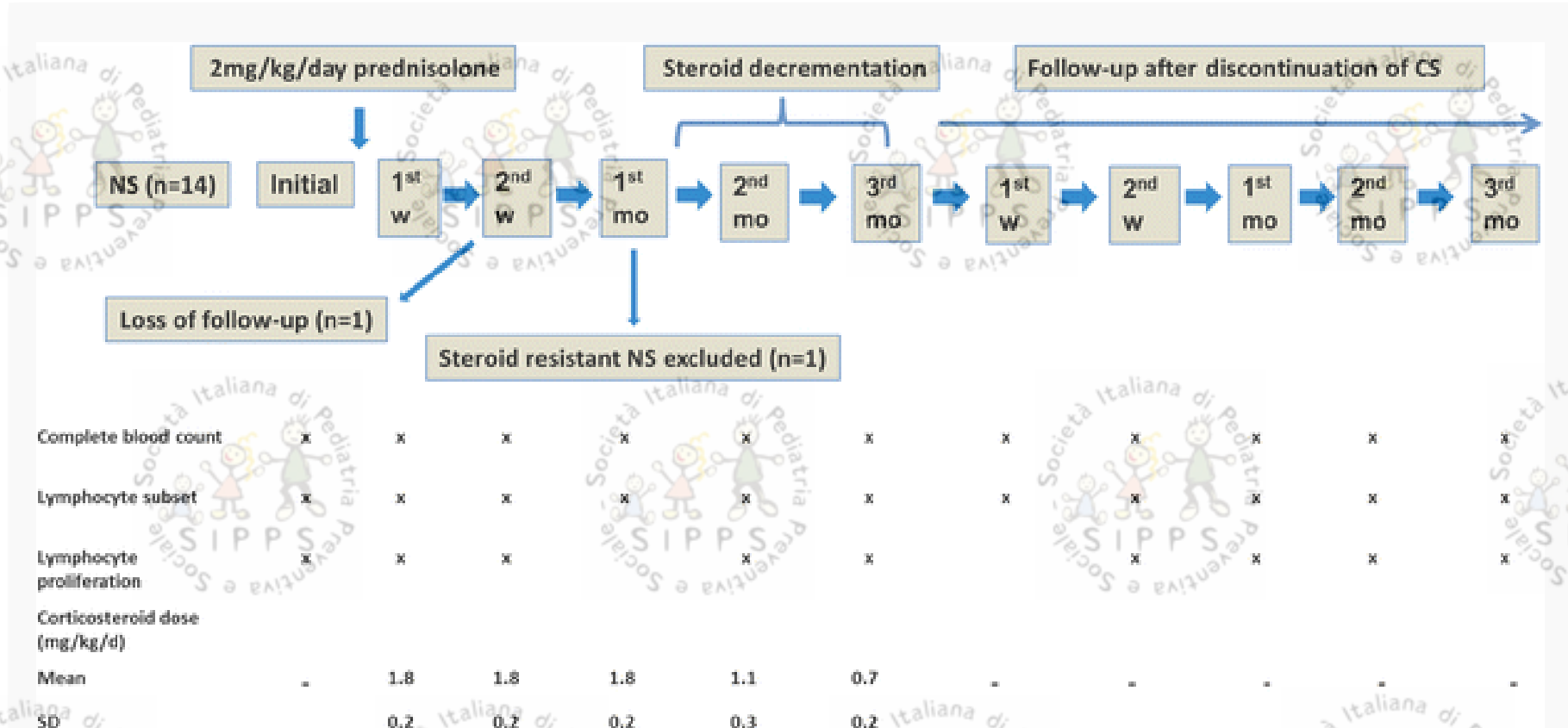
sviluppo di infezioni virali, batteriche e fungine

Fauci et al.

Ann Intern Med 1976; 84:304-15

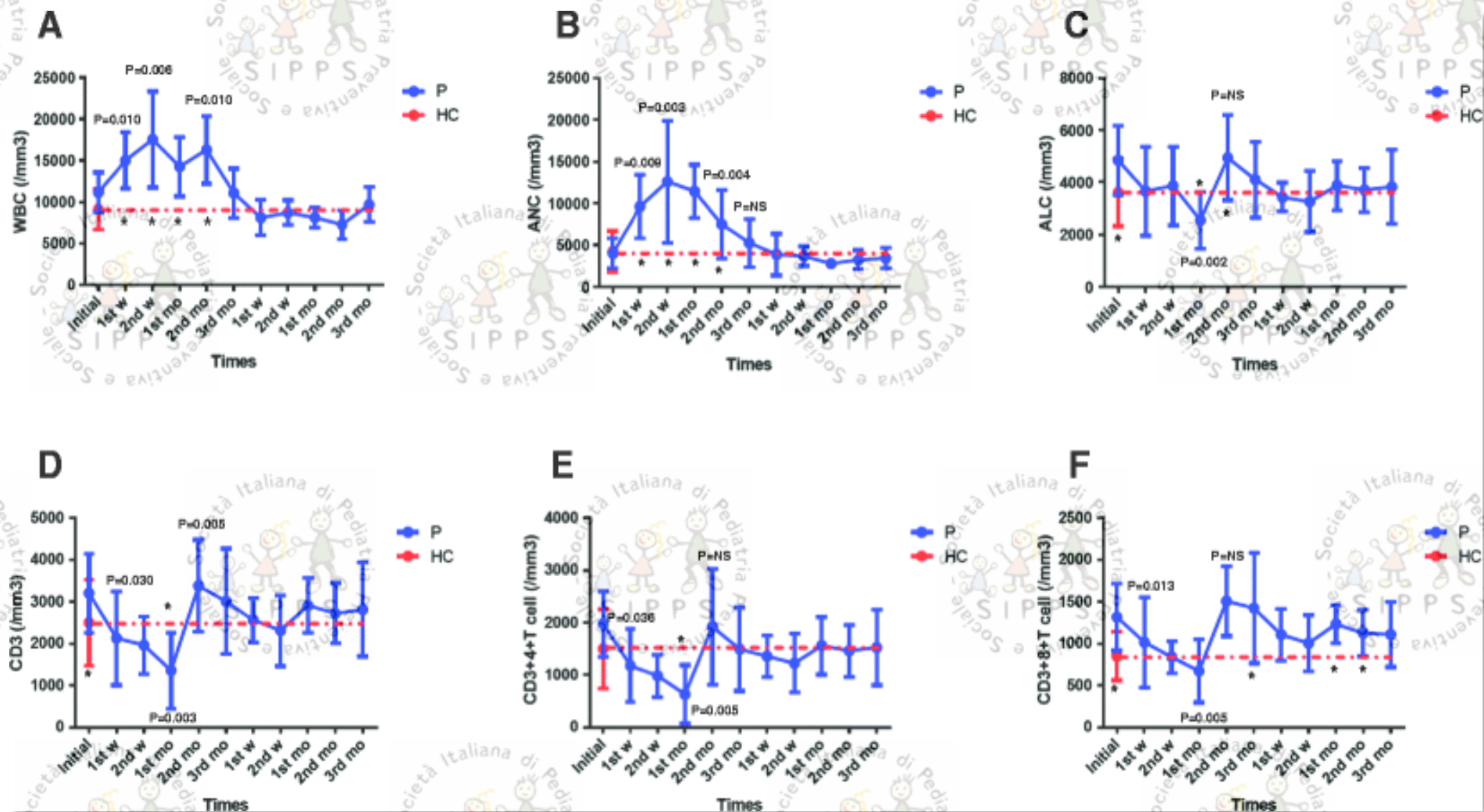
The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome

Baris et al. European Journal of Pediatrics 2016, 175 685–693



The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome

Baris et al. European Journal of Pediatrics 2016, 175 685–693



The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome

Baris et al. European Journal of Pediatrics 2016, 175 685–693

What is Known:

- Corticosteroids (CSs) are widely used for a variety of diseases including nephrotic syndrome, which is related with complex immune disturbance including T and B cells dysfunctions.
- CSs induce neutrophilic leukocytosis concomitant with lymphopenia and eosinopenia leading to immunosuppression.

What is New:

- T cell subsets and proliferation are susceptible to CSs more than B cells; however, the reversibility is faster with dose reduction in CS.
- The change of B cells and B cell subtypes (CD27+memory) shows prolonged effect of CSs on B cells which may alter antibody production even after 3 months of CSs cessation.

**Precauzioni nella somministrazione di vaccini a virus vivi
In corso di terapia steroidea sistemica**

**devono essere differiti a 2 mesi dalla sospensione
solo se dose di prednisione > 2 mg/kg/die o equivalenti
per >2 settimane.**

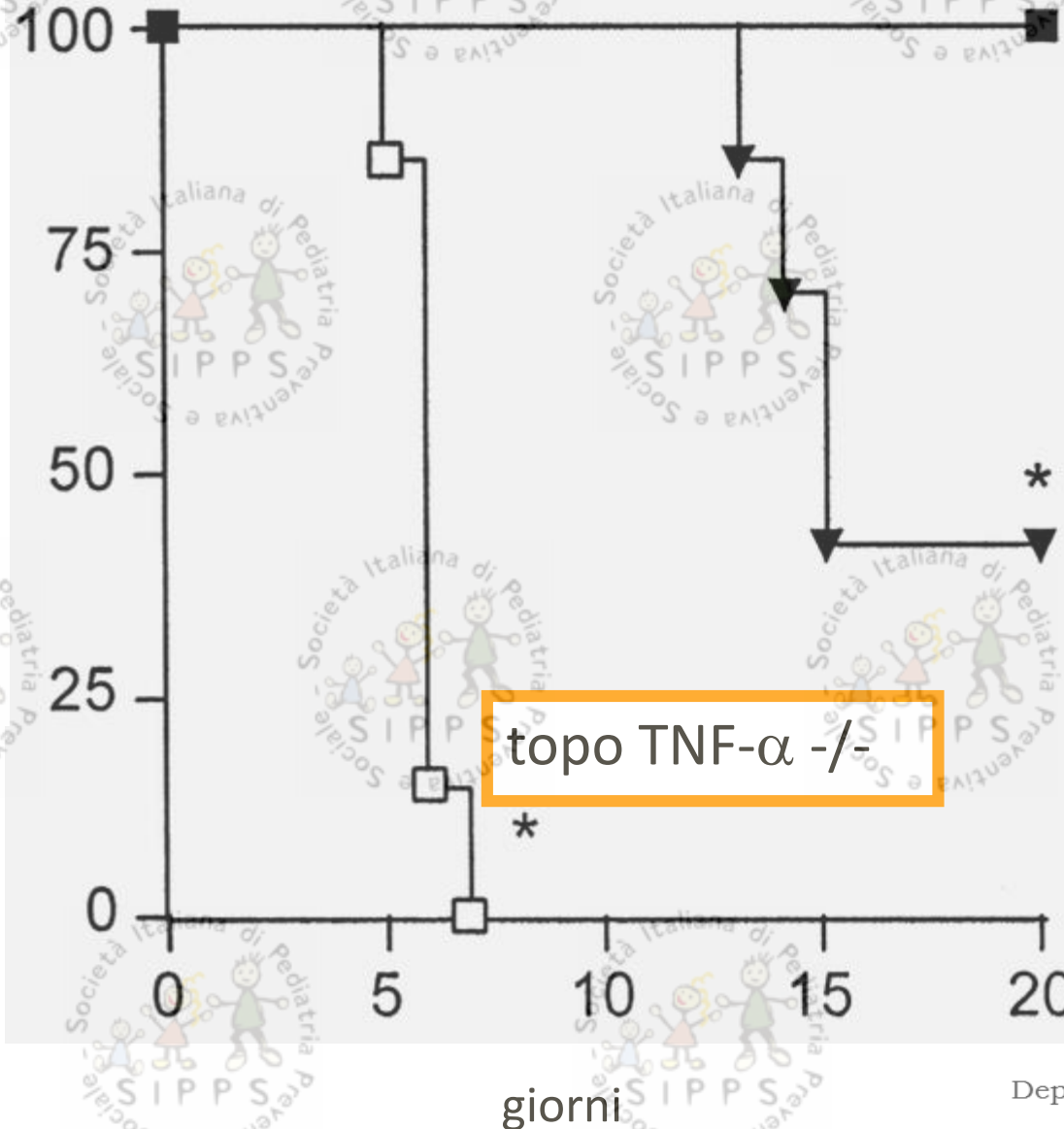
Non controindicazioni :

- **terapia steroidea di durata < 2 settimane**
- **dosi basso-moderate**
- **terapia sostitutiva**
- **terapia steroidea topica od inalatoria**
- **somministrazione di vaccini inattivati o con porzioni o prodotti microbici**

Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, in corso di pubblicazione

sopravvivenza dopo infezione con *C. albicans* in modelli sperimentali murini (Marino et al. PNAS USA 1997;94:8093-8)

% sopravvivenza



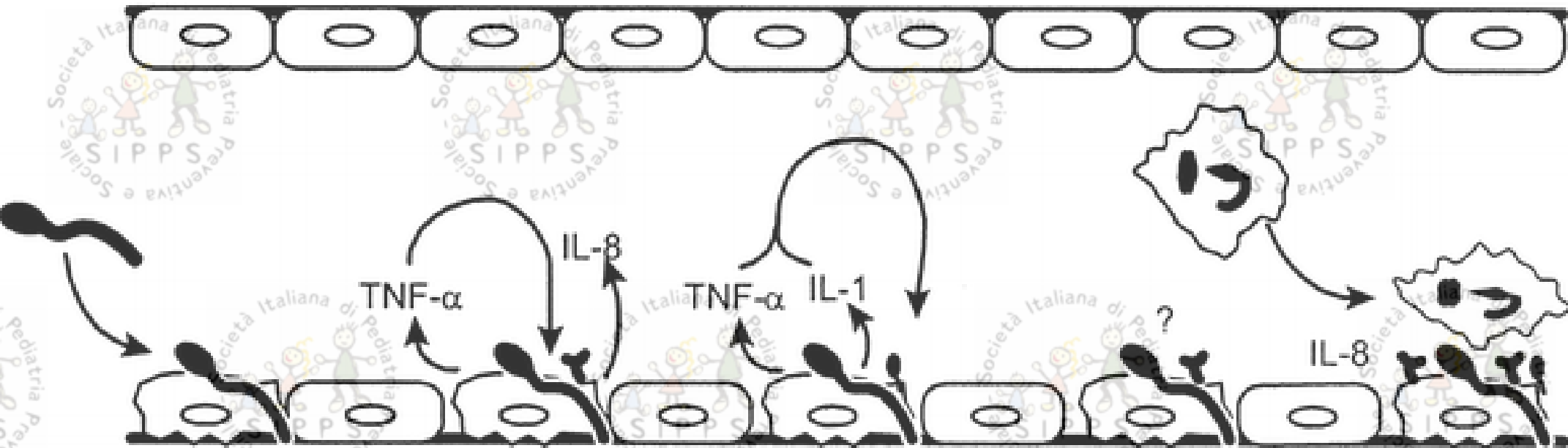
topo TNF- α +/+

topo TNF- α +/-

topo TNF- α -/-



inibizione del TNF e infezioni fungine invasive



infezione da
Candida albicans
delle cellule endoteliali

espressione
di selectine-E
e secrezione di
IL-8

espressione
di VCAM-1

espressione
di ICAM-1

reclutamento
leucociti

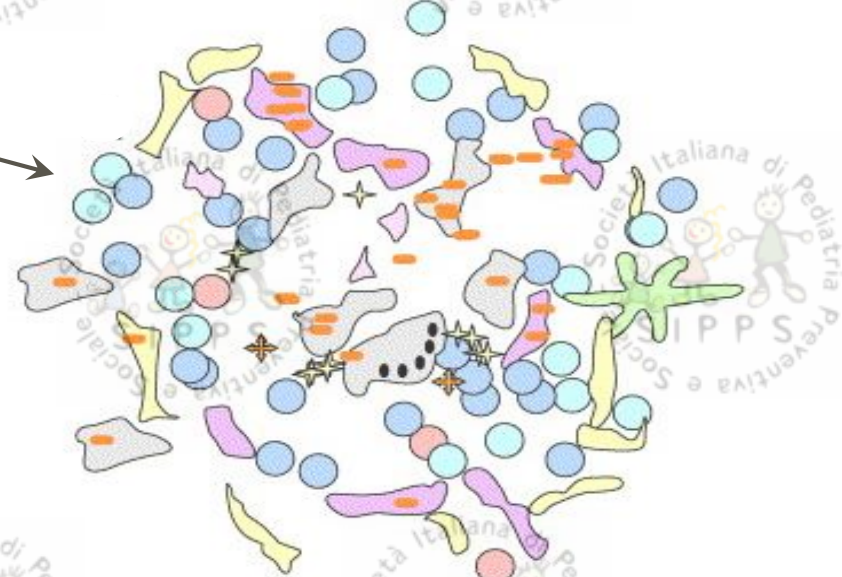
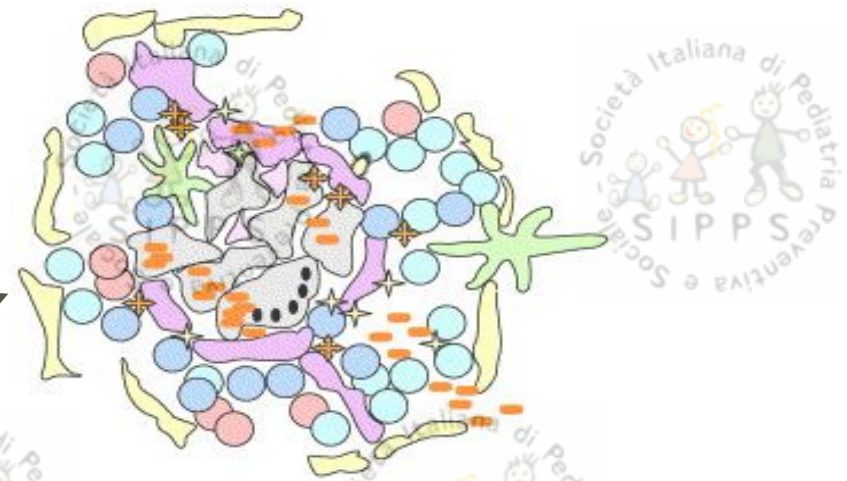
meccanismi immunitari importanti nel mantenimento della TBC latente

Tufariello et al, Lancet Infect Dis 2003:578-90

deficit di cellule CD4+

neutralizzazione TNF

- M. tuberculosis
- CD4
- CD8
- cellula B
- macrofago
- macrofago epiteliode
- cellula dendritica
- fibroblasto
- cellula gigante multinucleata
- TNF
- interferon gamma
- CTL



tasso di infezioni in soggetti trattati con inibitori TNF- α

tasso complessivo di
infezioni gravi / 1000 pazienti /anno:

52.1 infliximab

52.6 etanercept

62.4 adalimumab

*Dixon et al. for the BSR Biologic Register,
Rheumatology 2005;44 (Suppl 1):i11*

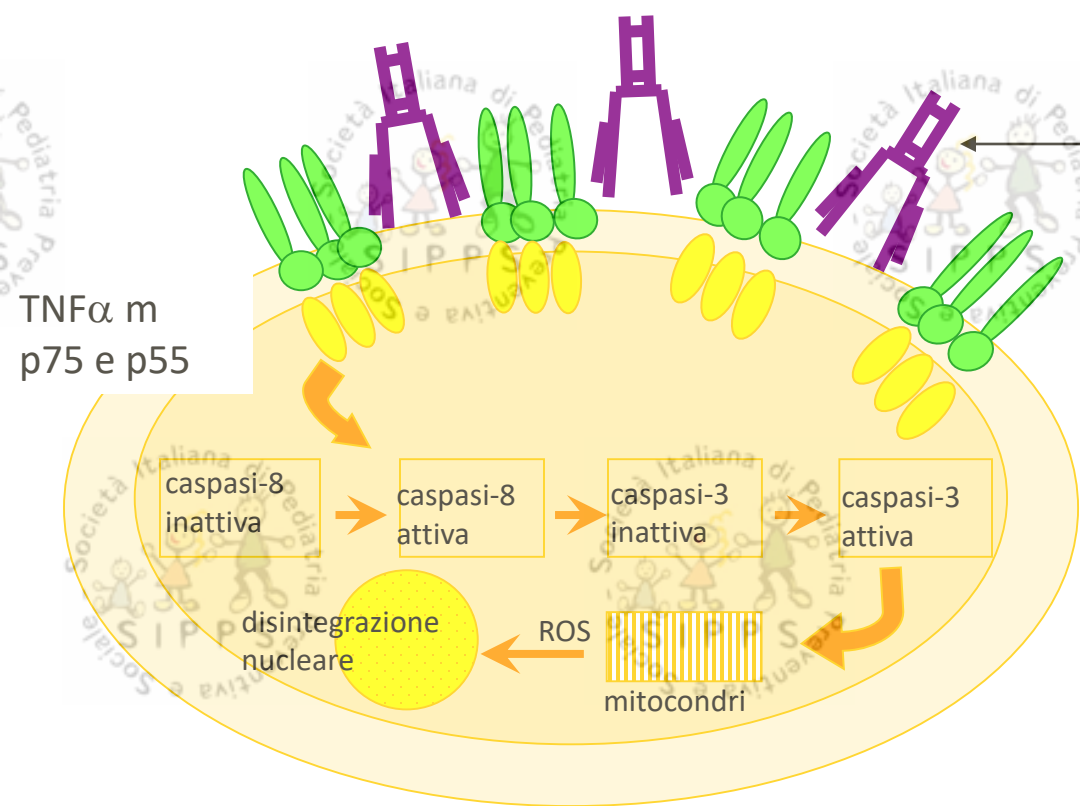
infezioni opportunistiche in soggetti trattati con inibitori-TNF- α

infezioni	N° casi infliximab	N° casi etanercept
<i>M. tuberculosis</i>	117	25
micobatteriosi non tubercolare	10	0
aspergillosi	20	10
polmonite da <i>P. jiroveci</i>	10	0
coccidiomicosi	12	1
listeriosi	24	3
criptococcosi	11	8
istoplasmosi	39	3
polmonite/retinite CMV	6	0
candidosi sistemica	38	8
toxoplasmosi	4	0
mucormicosi	1	0
salmonellosi	1	0

Haerter et al. Clin Infect Dis 2004;39:88-94

Crum et al. Medicine 2005;84:291-302

Salvana EM, et al. J Infect 2007;55:484-7



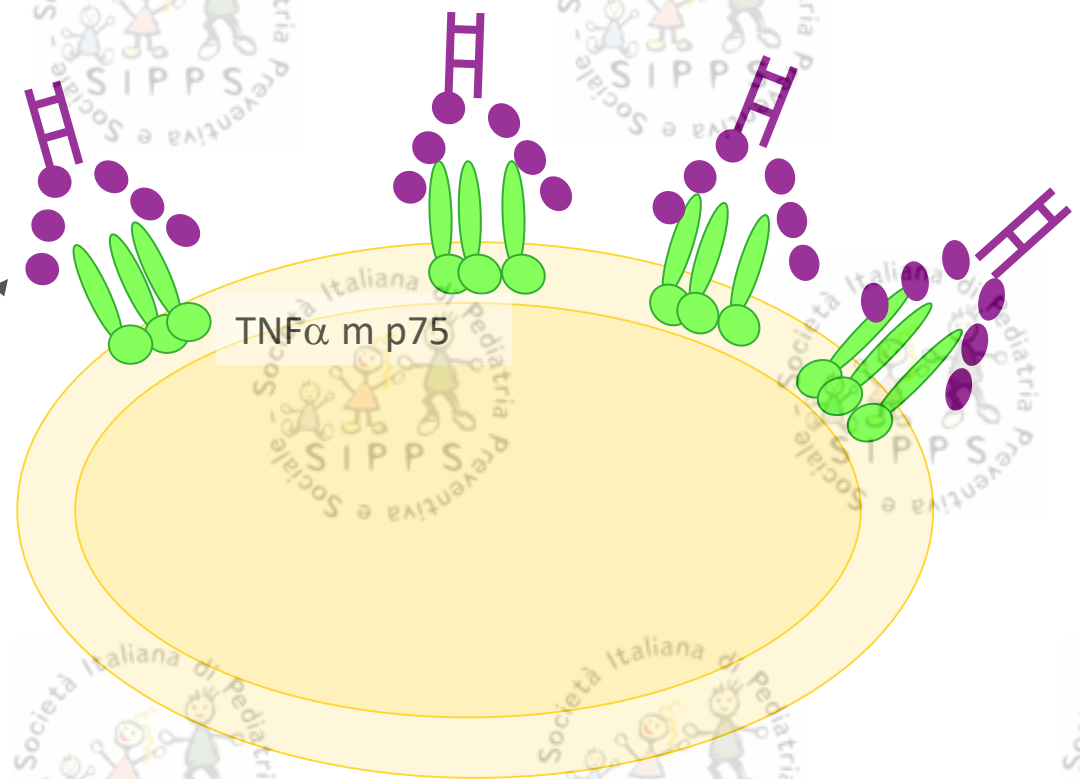
infliximab

- legame irreversibile a tutte le cellule esprimenti TNF- α m
- attivazione C
- apoptosi caspasi-dipendente

TNF- α m
(linfociti-CD4+, CD8+,
macrofagi, cellule
dendritiche)

etanercept

- legame reversibile
- non attivazione C
- non apoptosi caspasi-dipendente



Listeriosi

batterio intracellulare Gram+

causa meningoencefaliti o sepsi

a rischio neonati, donne gravide, anziani e soggetti con immunodeficienze cellulo-mediate

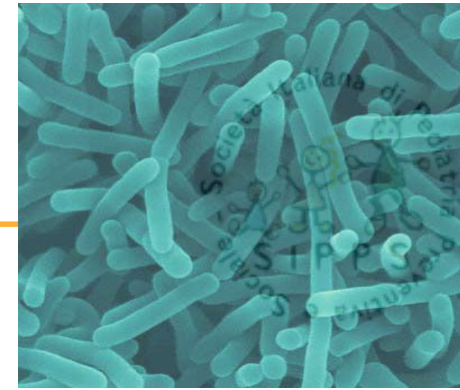
acquisizione: **da latte non pastorizzato e prodotti caseari freschi, carni e verdure crude**

diagnosi: esame batterioscopico e colturale

terapia: ampicillina o penicillina+gentamicina o TMP-SMX



Listeriosi in soggetti trattati con inibitori TNF- α



casi riportati*	tempo da inizio trattamento	manifestazioni cliniche tipiche e atipiche
24 (infliximab) 2 (etanercept) 8 decessi	4 gg-41 settimane (1-6 dosi)	batteriemia/sepsi meningite/meningoencefalite colecistite accesso cerebrale artrite settica

*tasso stimato in soggetti trattati con inibitori TNF- α vs popolazione generale:

43 vs 3 /1.000.000

Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System

Imperato AK et al, Curr Opin Rheum 2004;16: 199-205

Kamath et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:410-3

Slifman NR et al, Arthritis Rheum 2003;48:319-24

Rischio di gravi infezioni in bambini con malattia infiammatoria cronica intestinale in trattamento con inibitori del TNF- α : revisione sistematica

Dulai PS et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 ;12:1443-51

5528 bambini

Tasso di infezioni con anti-TNF (352/10,000 person/year) simile a quello di trattati con immunomodulatori in monoterapia (333/10,000 PY), ma minore di quello di bambini trattati con steroidi (730/10,000 PY) o adulti trattati con anti-TNF (654/10,000 PY).

4 decessi per sepsi

Vaccini e farmaci biologici

Lo stato vaccinale dovrebbe essere controllato in ogni paziente prima di iniziare la terapia

BCG

NO

Vaccini vivi

NO

tutti gli altri:

quando è possibile, dovrebbero essere somministrati prima di iniziare la terapia con modificatori della risposta biologica

(almeno 4 settimane prima dell'inizio del ciclo successivo)

**valutazione del rischio
di infezioni in
soggetti trattati
con inibitori TNF- α**



valutazione del rischio di sviluppare malattia tubercolare in pazienti da sottoporre a terapia con anti-TNF:

BTS, Thorax 2005;60:800-5

esame clinico, anamnesi per TBC, Mantoux, IGRA, Rx torace

TBC attiva

in terapia immunosoppressiva

si

no
precedente
terapia anti-TBC

si

no

- terapia anti-TBC per 6 m
- iniziare anti-TNF dopo almeno 2 m

rivalutare
e completare
terapia se
incompleta

Mantoux
inaffidabile

valutare Mantoux
in rapporto a BCG

Recommendations Concerning the Therapeutic Approach to Immunocompromised Children With Tuberculosis.

Lancella L, Galli L et al for the Italian TB Study Group. *Clin Ther.* 2016 ;38:180-90

altri screening

istoplasmosi

Rx torace e test per Ag su urine

coccidioidomicosi

Rx torace e test sierologici

criptococchi

anamnesi per fattori di rischio,
profilassi con fluconazolo (?)

listeria

evitare assunzione di carne cruda,
verdure non lavate, latte non
pastorizzato
profilassi con TMP-SMX (?)

CMV, VZV

diagnosi precoce e
trattamento aggressivo

Il bambino viaggiatore

Save the Date

**Napoli
23 settembre
2017**

Attività di formazione
della Società Italiana
di Infettivologia Pediatrica

SiTiP SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

RESPONSABILE SCIENTIFICO SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA: Prof.ssa Luisa Galli - Firenze

RESPONSABILE SCIENTIFICO LOCALE: Prof. Alfredo Guarino - Napoli

RESPONSABILE SCIENTIFICO LOCALE: Dr. Andrea Lo Vecchio - Napoli

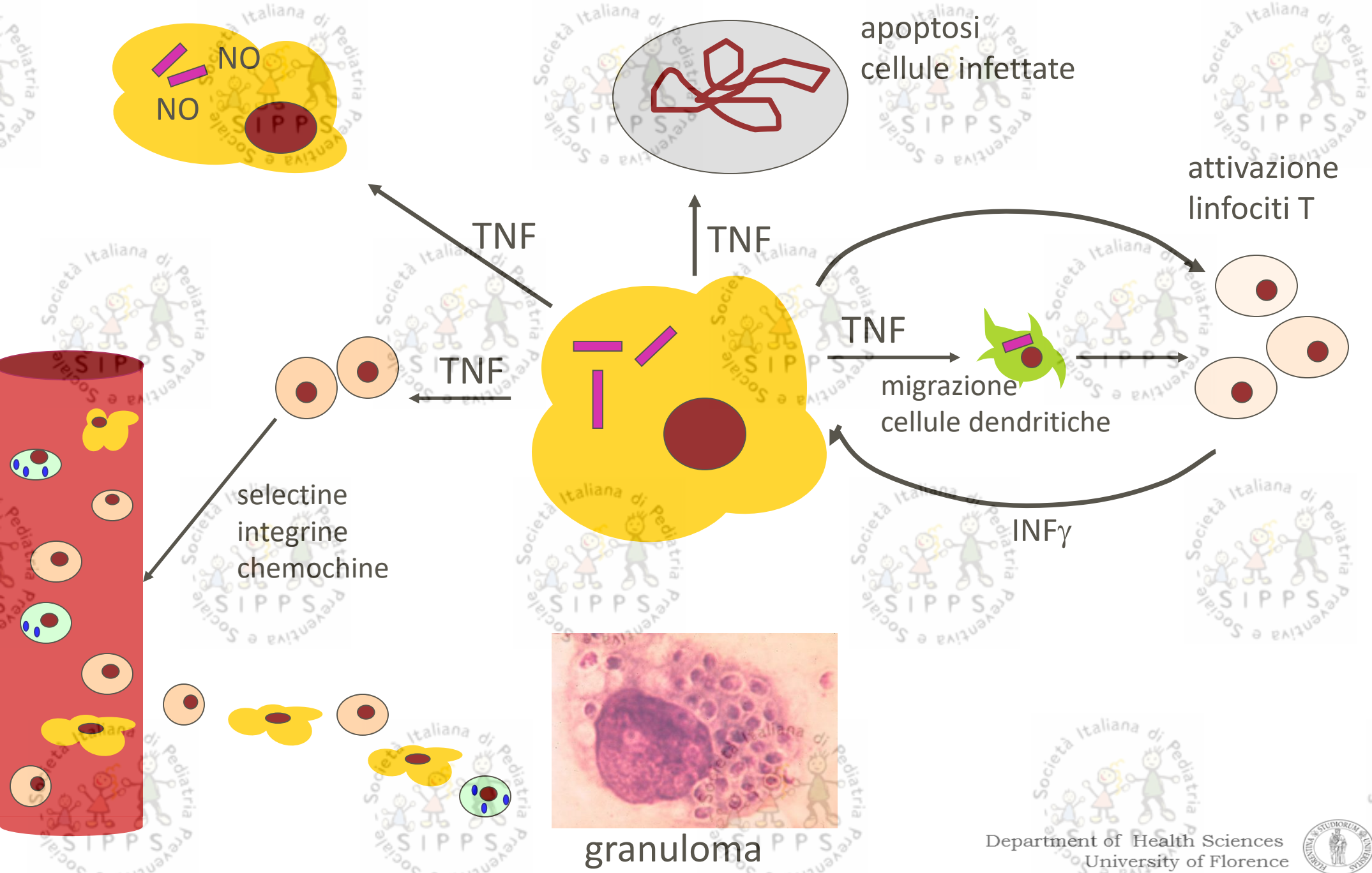
SiTiP SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

Corso
Antibioticoterapia nel bambino
2017

*Emilia Romagna
Campania
Sicilia*







Adenovirus nel bambino immunocompromesso

Krilov L, Pediatr Infect Dis J 2005;24:555-6

Polmonite interstiziale

Epatite fulminante

Encefalite

Gastroenterite

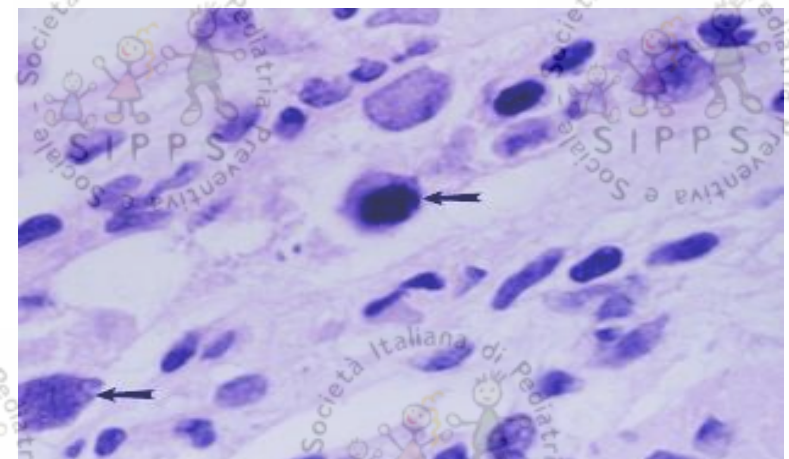
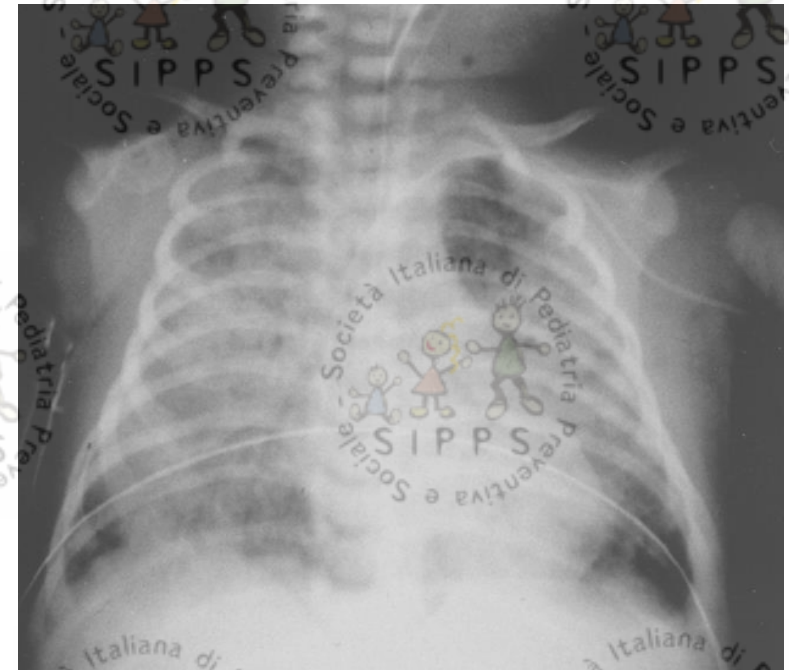
Cistite emorragica

Glomerulonefrite

Infezione disseminata

(PCR+ in > 2 organi e/o sangue)

Mortalità media: 25 (1-60)%



Vaccini e terapia antitumorale

in comunità



in ospedale



Nel bambino

Nei contatti

Vaccini vivi
Epatite B
Influenza
PCV
tutti gli altri

no

si

si

si

si

MPRV

RV

Ty21a

Varicella

tutti gli altri

si

si

si

si

si

Vaccini e terapia antitumorale



Dopo la chemioterapia



Non necessario rivaccinare se le vaccinazioni sono state somministrate prima dell'inizio della terapia.

Opportuno, in età pediatrica, somministrare una dose booster :

- dtaP, IPV, HBV e PCV dopo almeno 3-6 mesi
- MPR e varicella a distanza di 6-12 mesi dal termine della chemioterapia

Può essere opportuno rivaccinare bambini trattati con chemioterapia per leucemia linfoblastica acuta.