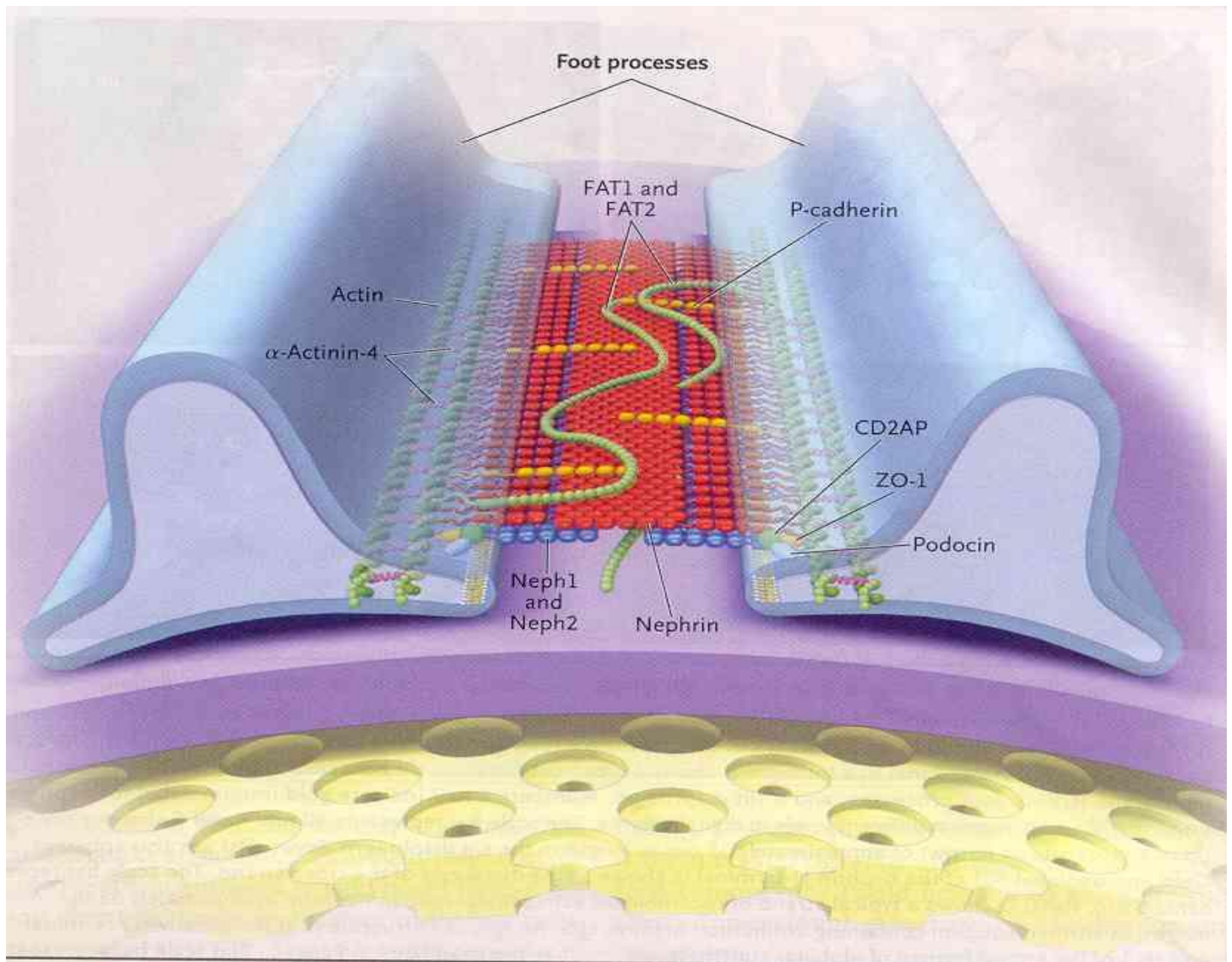


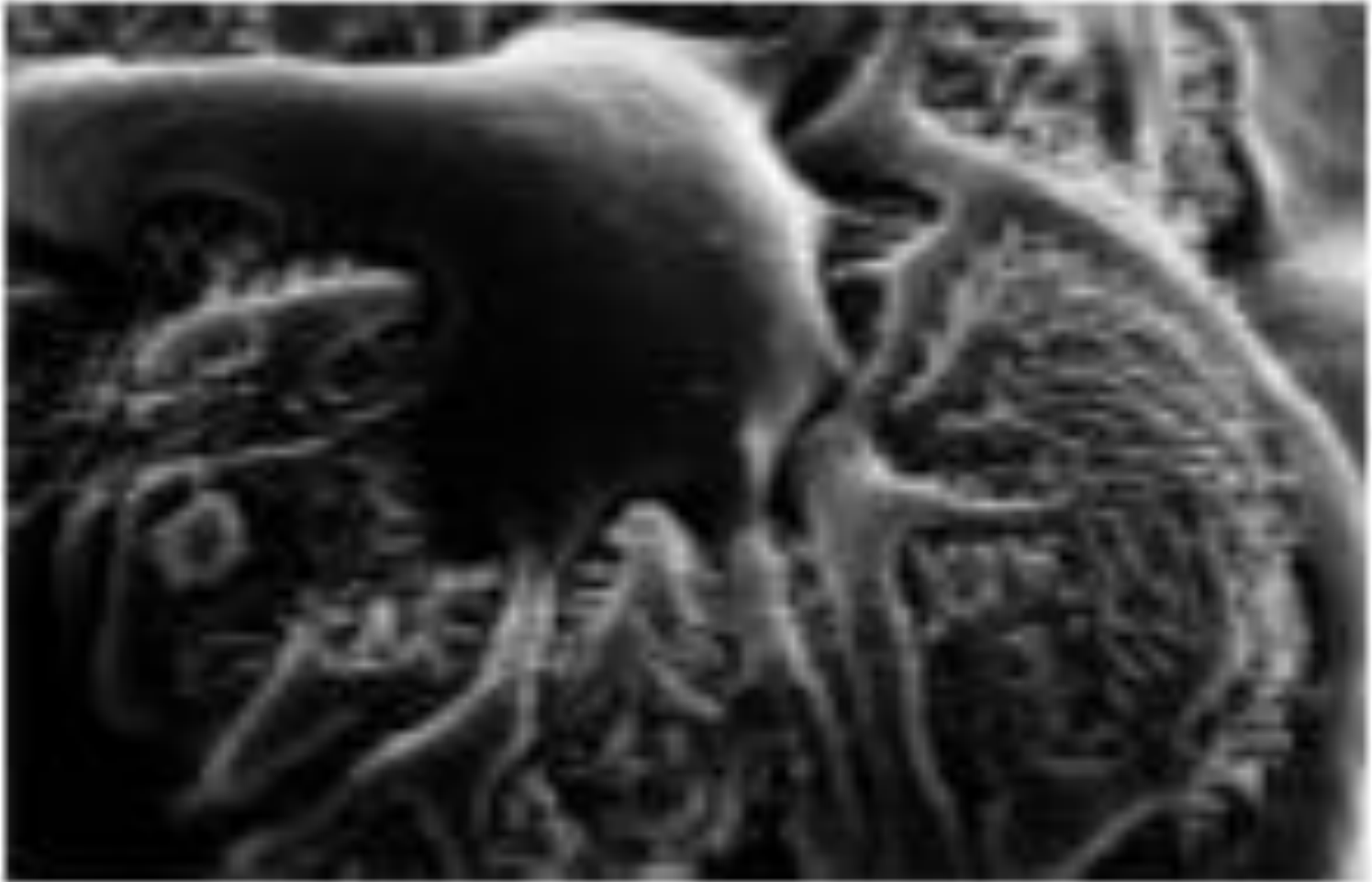
Sindrome Nefrosica



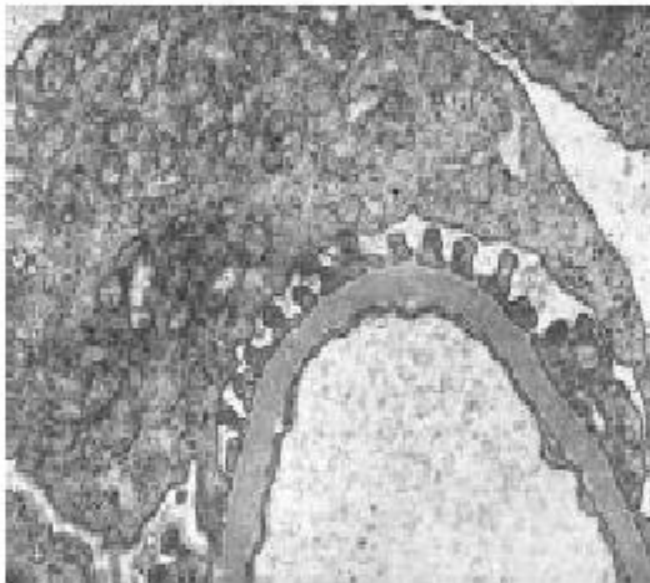
R. DEL GADO P. MONTALDO
DAI MATERNO-INFANTILE
AOU SECONDA UNIVERSITA' DI NAPOLI



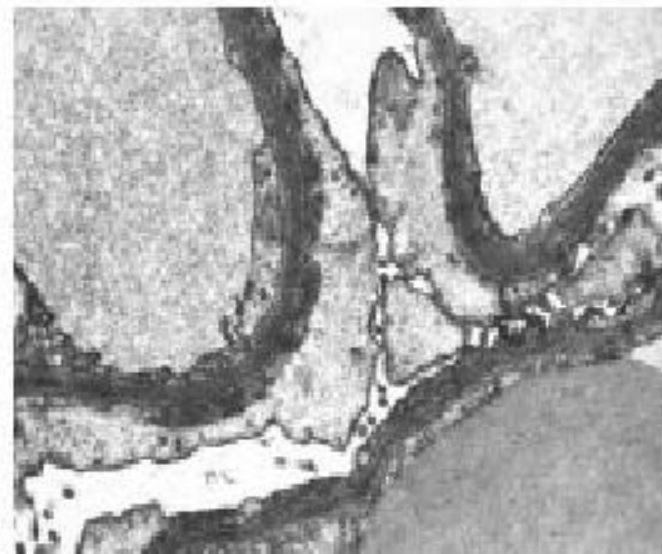
Protagonista : il podocita



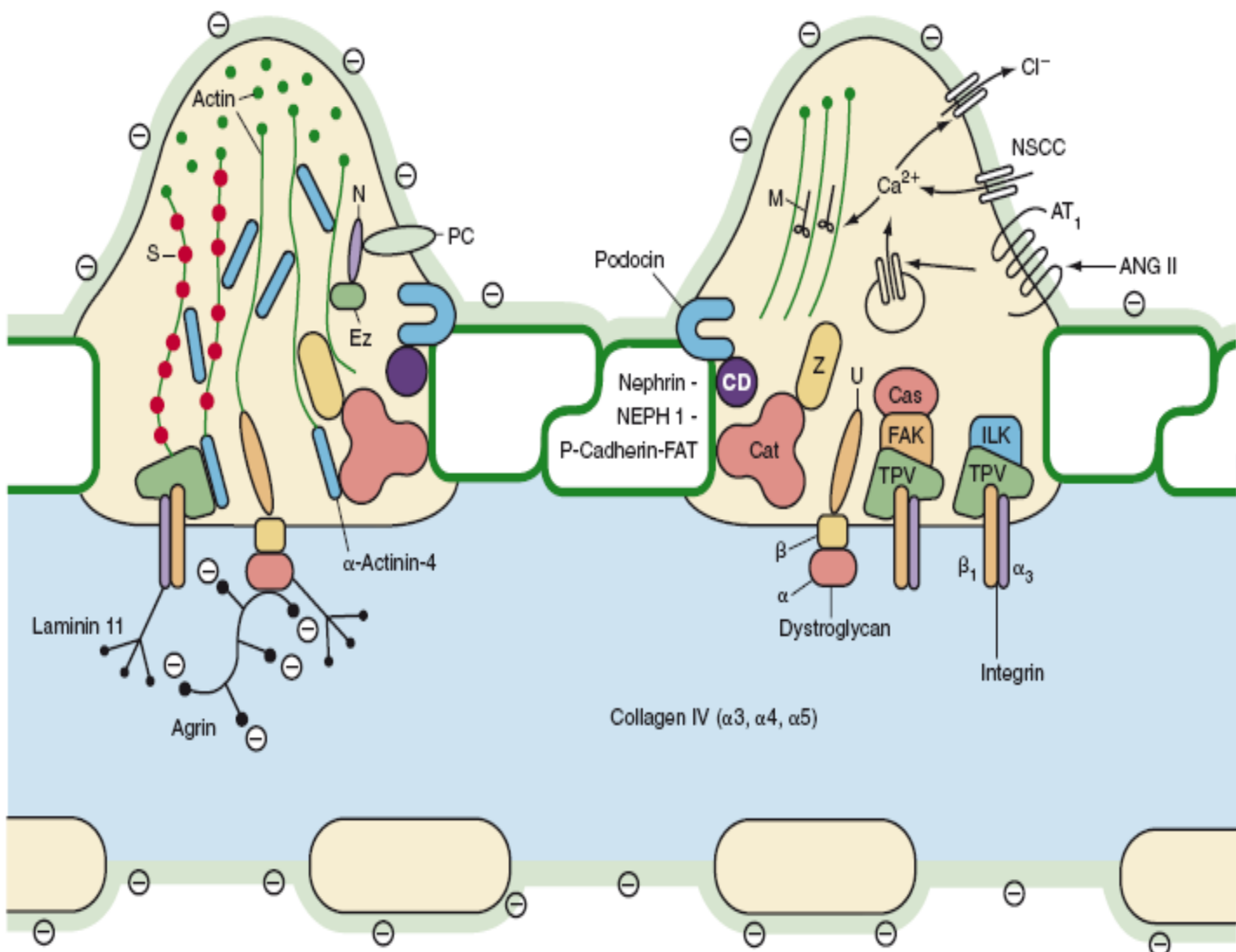
Barrière de filtration glomérulaire

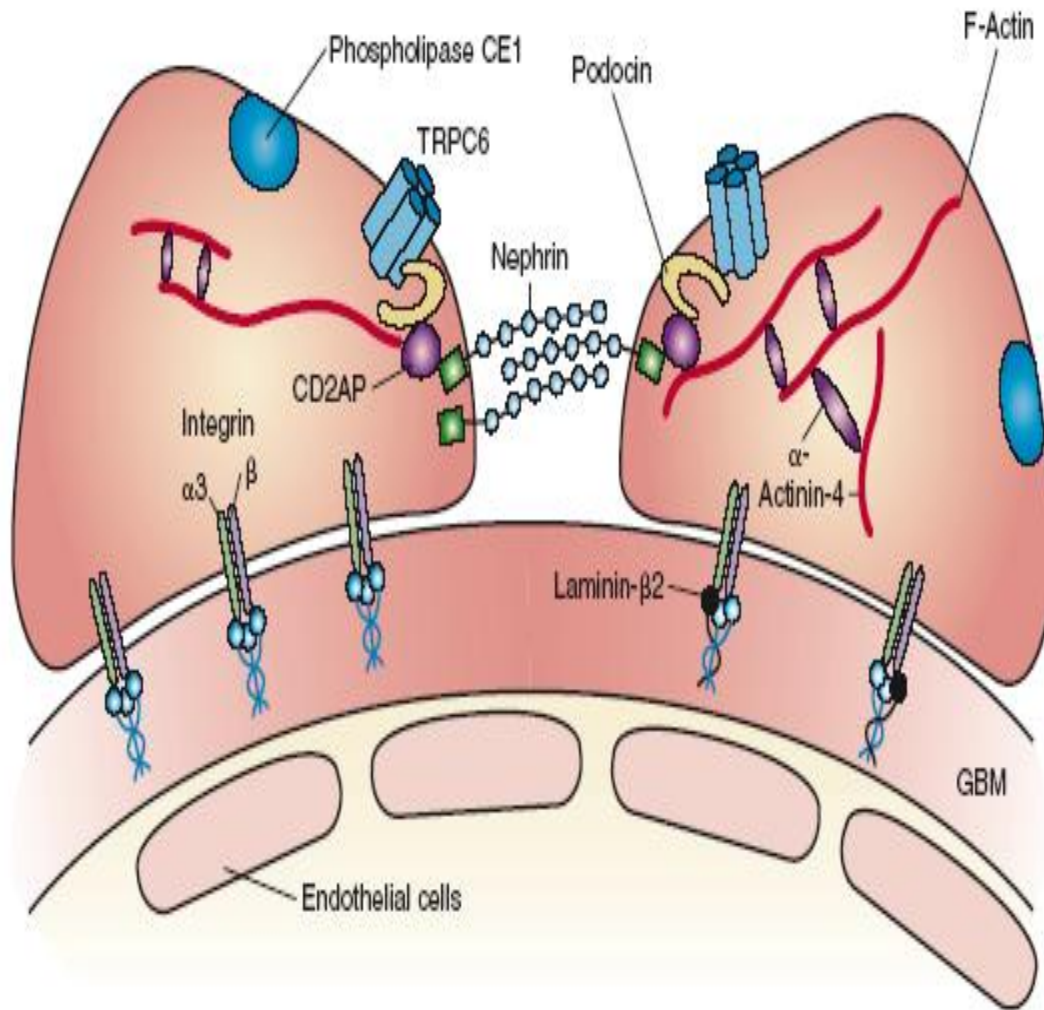


Rein normal



Effacement des pédicelles
dans le SN





SN : definizione e diagnosi

- Urinaria:

Proteinuria > 50 mg/Kg/die oppure 40 mg/m²/h
(Pr/Cr>3)

- Ematica:

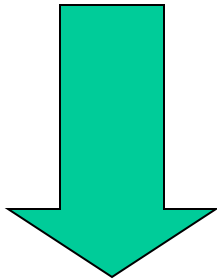
Ipoalbuminemia <2,5 **ipoprotidemia** <5

- Clinica:

Edemi clinicamente evidenti quando la ritenzione di fluidi supera il 3-5% di peso corporeo (palpebrali, pretibiali, scrotali fino ad arrivare ad uno stato di anasarca con ascite, versamento pericardio e pleurico)

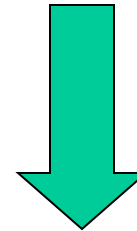
SINDROME NEFROSICA : classificazione

SN primitiva
o idiopatica



in assenza di malattia
sistemica

SN secondaria



a malattia sistemica
a esposizione a farmaci
a fattori infettivi

SN classificazione clinica : criterio dell'età

Congenita o a
insorgenza precoce
<1 anno

Geneticamente determinata

(0-3 m=nefrina ; 3-12 m = 2/3 4 geni)

Infezioni in gravidanza

(lue-CMV-Toxo-Rosolia-HIV)

Malattia mitocondriale

**Insorgenza
2-12 anni**

SN Idiopatica

Insorgenza tardiva
> 12 anni

Malattie autoimmuni (LES)

GNMP

GN membranosa

SN Congenita o a insorgenza precoce

Quadri istologici

- Rene microcistico finlandese
- Sclerosi mesangiale diffusa
- Glomerulosclerosi focale- segmentale
- Lesioni minime
- Nefropatia membranosa

Sindromi nefrosiche congenite primarie

SN Finnica (autosomica recessiva- mutazione gene nefrina)

S. Denys-Drash (mutazione gene WT1)

S. Pierson(mutazione gene laminina b2)

S. Galloway- Mowat

Sindromi nefrosiche congenite secondarie

Infettive

Infezioni congenite da CMV

Epatite B e C

HIV

Sifilide congenita

Toxoplasmosi congenita

Rosolia congenita

Malaria

Altro

SLE

Nefroblastoma

Farmaci

SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI) :

punti chiave

- la più frequente malattia glomerulare dell'infanzia
- incidenza 2-4 casi/100.000 bambini/anno
- prevalenza 12-16 casi/100.000 bambini <16 aa
- età media di presentazione 2-4 aa – 70% entro 6 a
- più frequente nei M (2:1)
- decorso caratterizzato da remissioni e recidive
- nell'80% dei casi all'istologia lesioni minime

SNcorticoresistente - SNcorticosensibile

**anomalie strutturali della
barriera di filtrazione
(genetiche)**

SN CR

alterazioni T/B linfociti

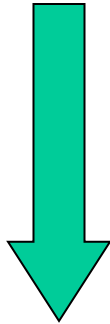


**fattori circolanti
di permeabilità**

SN CS

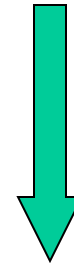
SN - CLASSIFICAZIONE

**Sindrome nefrosica
cortico-sensibile
(SNCS)**



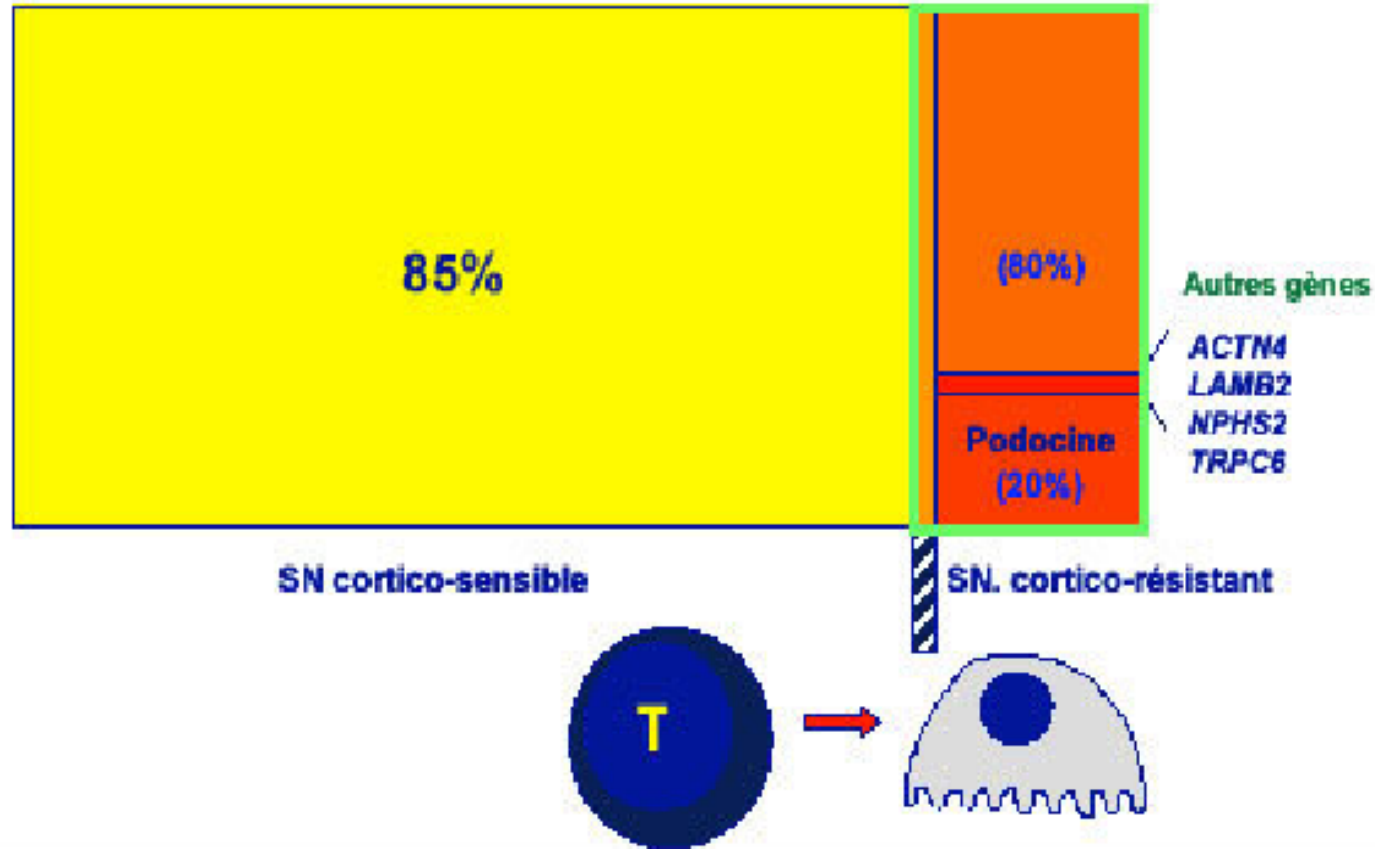
80-90%

**Sindrome nefrosica
cortico-resistente
(SNCR)**



10-20%

Syndrôme néphrotique idiopathique



SINDROME NEFROSICA

**Cortico sensibile
(SNCS)**



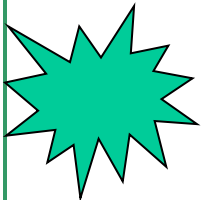
Lesioni minime

**Cortico resistente
(SNCR)**



GSSF

**La risposta agli steroidi può essere considerata
il fattore maggiormente predittivo,
anche più del tipo istologico,
per la prognosi a lungo termine**



SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA (SNI)

Cortico-sensibile
85%



- 75-85% sperimenta almeno 1 recidiva
- 60-80% recidive multiple
- 40% recidive in età adulta
- raramente progredisce verso l'insufficienza renale
- mortalità $\ll 1\%$

SINDROME NEFROSICA IDIOPATICA

Cortico-resistente
15%

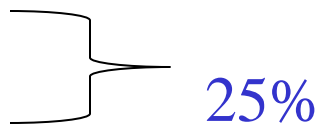


- **all'istologia GSSF e GNPM**
- **bambini più grandi**
- **nel 25% geneticamente determinata**
(75% insorgenza <1 anno, 85% <3 mesi)
NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2,
SMARCAL1, PCLE1, CD2AP,
- **una quota risponde agli IS**
- **prognosi a distanza non favorevole**

Esami da eseguire al ricovero al b. edematoso

- esame delle urine /**stick** : proteinuria ed ematuria
- quantizzazione proteinuria : >50 mg/kg/24 ore o $U_p/U_{cr}>2$
- creatininemia**
- albuminemia**
- C3 e C4**
- elettrolitemia
- emocromo (Ht)
- AT III, fibrinogeno
- misura Na urinario (v.n. 35-230-ipoovolemia severa <10 mEq/l)
- sierologia HBV e HCV
- sierologia varicella –zooster (IgG)
- Mantoux zone endemiche o persone da esse provenienti
- TAS, antiDNAsiB, ANA e antiDNA, ENA nei b più grandi e in quelli con presentazione atipica
- ecografia se compare macroematuria e/o ipertensione

Elementi “atipici” di presentazione

- età <12 mesi o >12 anni
 - riduzione del filtrato glomerulare (> creatininemia)
 - ematuria macroscopica
 - ipertensione persistente
 - riduzione del C3
 - HBsAg + /HCVAb +
- 
- 25%

Indicazioni alla discussione con il nefrologo

(SN secondarie, SN con istologia diversa da LGM)

Biopsia indicata solo se presentazione atipica

- 1) età esordio <12 m o > 12 a
- 2) sierologia anomala ((LES)
- 3) IR significativa e persistente

o se SNCr

Terapia specifica (ma non eziologica)

ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)

**-scomparsa della proteinuria con la terapia
predittiva di LGM**

APN (Arbeitsgemeinschaft für PN)

-importanza della durata della terapia

Terapia sintomatica

TERAPIA STEROIDEA DEL 1° EPISODIO DI SNI

CD001533 Cochrane database Systemic Rev. Hodson 2005

confronto di 2 mesi di TS vs 3 mesi (3-7 mesi)

rapporto inverso tra durata terapia e rischio di recidiva

= il rischio di recidiva dopo 1° episodio si riduce dal 70%

al 40% - senza > effetti collaterali

Standard ISKDC 1981

4 + 4 settimane

Lungo APN 1988

6 + 6 settimane

Protratto SFNP 1992

6 + 8 + 6 settimane

Protratto GOSH 2010

4 + 4 + 4 settimane

Farmaco : prednisone

Dose iniziale : 2 mg/kg/die oppure 60 mg/m²/die

Trattamento steroideo (prednisone) del primo episodio (APN)

Tempo dalla diagnosi	dose di PDN	max dose di PDN
Settimane 1-6 (= 6)	60 mg/m ² /die	60
Settimane 6-12 (= 6)	40 mg/m ² / gg alterni	40

In un'unica somministrazione al mattino

Trattamento steroideo (prednisone) del primo episodio (GOSH)

Tempo dalla diagnosi	dose di PDN	max dose di PDN
Settimane 1-4 (= 4)	60 mg/m ² /die	60
Settimane 5-8 (= 4)	40 mg/m ² / gg alterni	40
Settimane 9-12 (= 4)	30 – 20 – 10 mg/m ² /gg al	30 – 20 – 10

P.S. In un'unica somministrazione al mattino

Trattamento steroideo (prednisone) del primo episodio (SFNP)

Tempo dalla diagnosi	dose di PDN	max dose di PDN
Settimane 1-4 (= 4)	60 mg/m ² /die	60
Settimane 5-12 (= 8)	60 mg/m ² / gg alterni	40
Settimane 13-18 (= 6)	45 – 30 – 15 mg/m ² /gg al	

P.S. In un'unica somministrazione al mattino

Definizioni

Remissione = proteinuria $< 4 \text{ mg/m}^2$ o 5 mg/Kg o stick urinario negativo per proteinuria per 3 giorni consecutivi (nell'80% dei casi entro 14 gg)

Cortico-sensibilità = completa remissione dopo 4 settimane di terapia steroidea quotidiana a 60 mg/m^2

Cortico-resistenza = mancata remissione dopo 4 settimane di terapia steroidea quotidiana a 60 mg/m^2 seguita da 3 boli a gg alterni di metilprednisolone alla dose di $1 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2$

Recidiva = ricomparsa di proteinuria stick urine +++ oppure $>50 \text{ mg/kg}$ oppure $>40 \text{ mg/m}^2$ per 3 giorni consecutivi (**ad eccezione della proteinuria in corso di una infezione in atto**)

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA STEROIDEA

- ipertensione arteriosa
- obesità
- rallentamento crescita staturale
- riduzione mineralizzazione ossea (osteopenia e osteoporosi)
- cataratta

=

trascurabili con terapia 1° episodio

appannaggio della TS a lungo termine

CORTICOTERAPIA

1° episodio SN

RISPOSTA (85%)

NON RISPOSTA (15%)



23%
no
ricadute
(NR)

18%
ricadute
infrequenti
(RI)

44%
ricadute
frequenti (RF)
corticodipendenti (CD)

Definizioni

Ricadute infrequenti = ricaduta dopo più di 6 mesi dalla sospensione della terapia

Ricadute frequenti = 2 o più ricadute entro 6 mesi dalla fine della terapia oppure 4 o più ricadute entro un periodo di un anno

Cortico-dipendenza = 2 ricadute consecutive durante la terapia corticosteroidica o entro 14 giorni dal termine della terapia

È possibile identificare al primo episodio di SN chi diventerà FR o CD ?

la rapidità della risposta iniziale alla TS è un predittore accurato del rischio di sviluppare una forma severa di SN

(Letavernier 2008 – Vivarelli 2010)

- bambini “non relapser” o “infrequent relapser” hanno un tempo mediano di risposta alla TS <7 gg
- bambini con recidive frequenti o corticodipendenti invece >7 gg
- b che non rispondono entro 7 gg hanno il 90% di probabilità di avere una recidiva entro 3 mesi
- la percentuale sale al 100% nei b che non rispondono entro 14 gg



Valore prognostico e ricaduta pratica (Vivarelli 2010 – Letavernier 2008 – Hoyer 2006)

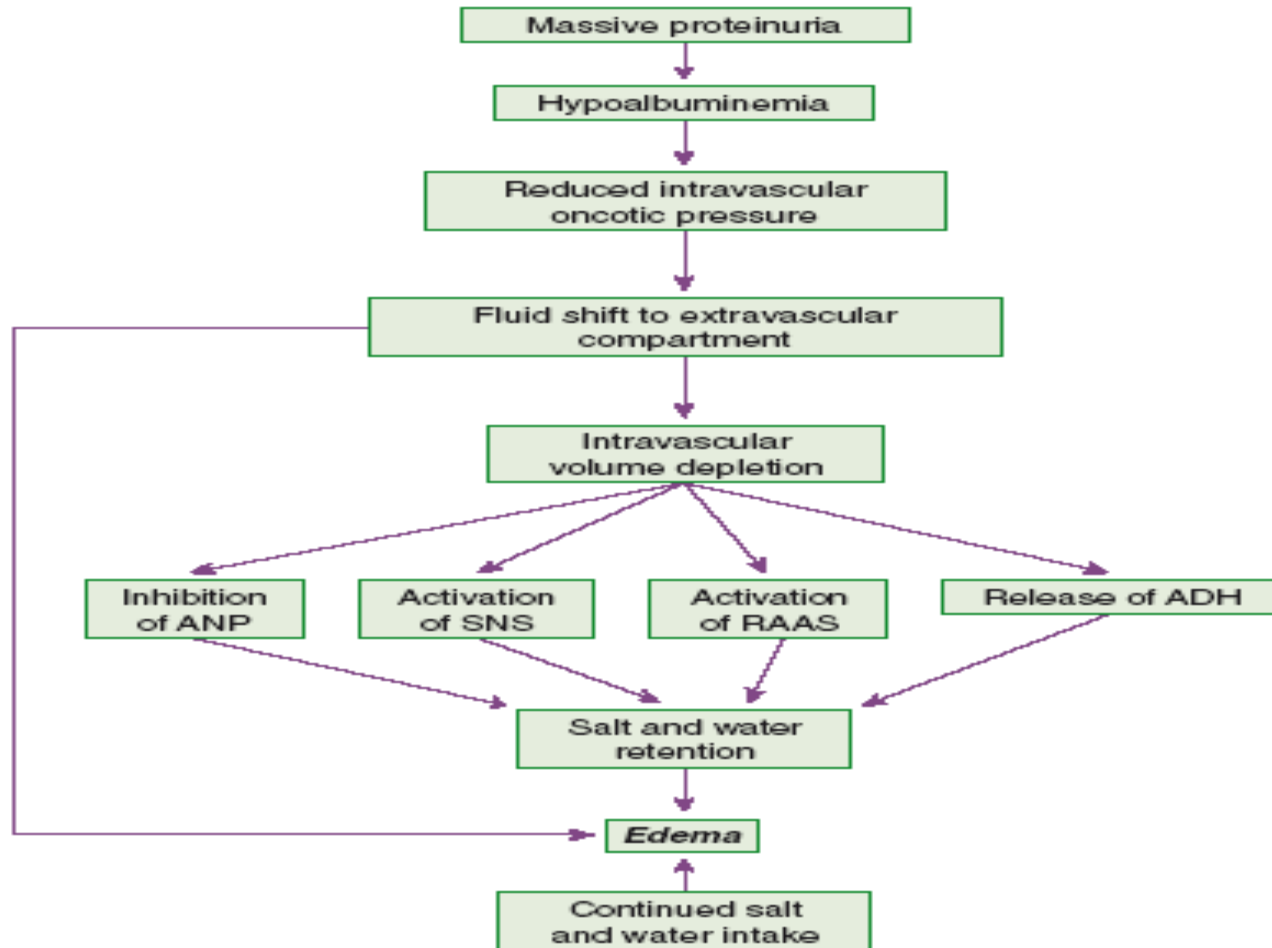
annotare il tempo di risposta

Terapia sintomatica

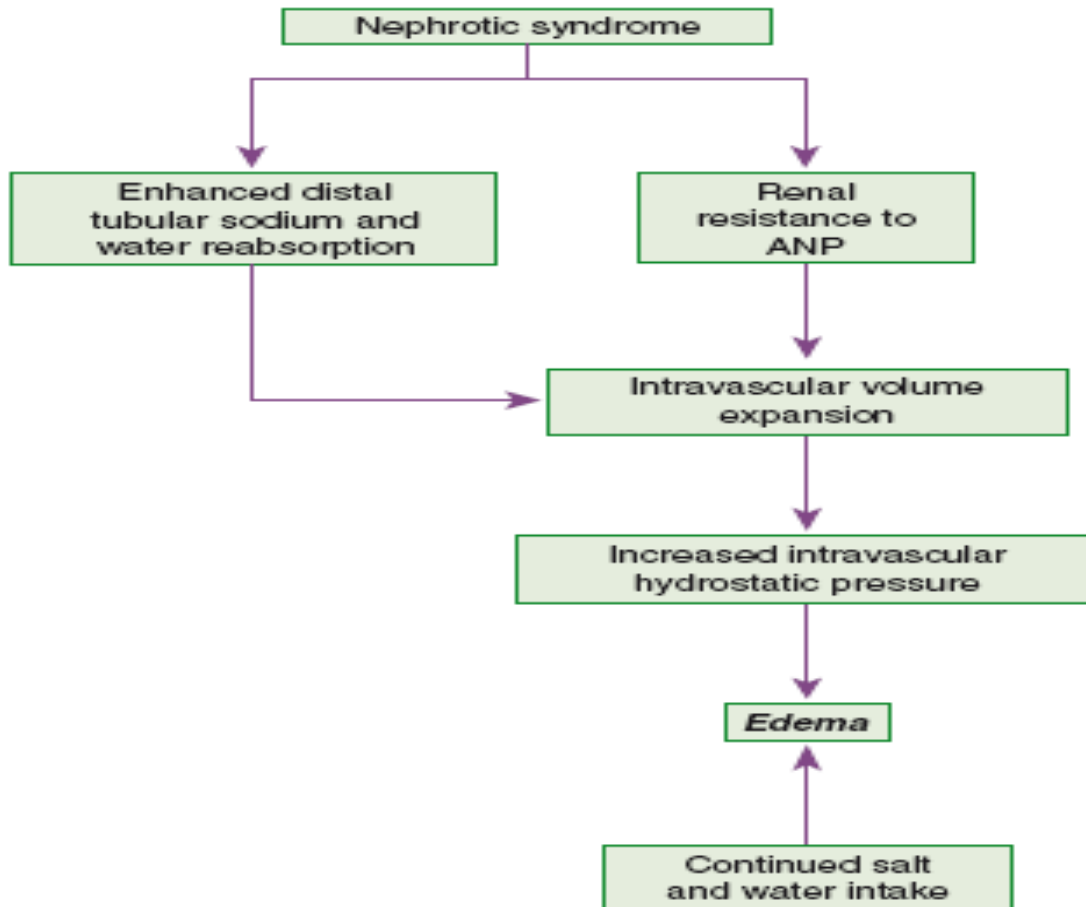


edema

- Antiaggregante/anticoagulante → trombosi
- Antibiotici → sepsi



Patogenesi dell'edema della SN : ipotesi dell'”underfill”



Patogenesi dell'edema della SN : ipotesi dell' "overflow"

UNDERFILL O OVERFILL

UK/ UK +Una

Se $>$ a 0,6 albumina ev se clinicamente richiesta (underfill)

Se $<$ a 0,6 diuretici (overfill)

GESTIONE dell'edema, bilancio dei liquidi, monitoraggio dell'ipovolemia e della pressione arteriosa

1) DIETA

-iposodica “stretta” 2-3 mmol Na/kg/die (0,12-0,18 g di sale/kg/d)

no sale aggiunto a tavola o durante la cottura

eliminare gli alimenti ricchi di Na (insaccati, formaggi, affumicati)

-normoproteica

-povera di zuccheri semplici

corticoterapia a dosi elevate

**GESTIONE dell'edema, bilancio dei liquidi,
monitoraggio dell'ipovolemia e della pressione arteriosa**

2) Liquidi per os

-modica restrizione (70% del fabbisogno)

-controllo quotidiano peso, diuresi e liquidi ingeriti
(oliguria = diuresi < 500 ml/m²/24 ore)

**GESTIONE dell'edema, bilancio dei liquidi,
monitoraggio dell'ipovolemia e della pressione arteriosa**

3) Diuretici

-Furosemide 0,5-1 mg/kg/die (max 2)

-Spironolattone 5 mg/kg/die

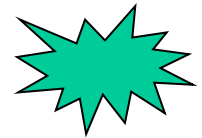
“con giudizio” **

**** ipoKaliemia, ipoNatremia, deplezione del volume intravascolare,
>rischio di insufficienza renale acuta**

**GESTIONE dell'edema, bilancio dei liquidi,
monitoraggio dell'ipovolemia e della pressione arteriosa**

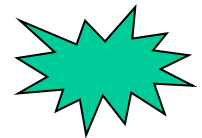
3) Albumina al 20% e.v solo in caso di :

- edema severo (versamento pleurico, anasarca)
- refrattario alla restrizione di fluidi e ai diuretici a bassa dose
- assenza di ipovolemia



e con le seguenti modalità : (per evitare il sovraccarico)

- dose massima 1 g/kg (5 ml/kg di albumina 20%)
- infusione in 4 ore + controllo PA e FC
- sempre in combinazione con furosemide 1-2 mg/kg dopo nella seconda metà o al termine dell'albumina



GESTIONE dell'edema, bilancio dei liquidi, monitoraggio dell'ipovolemia

SN = rischio di ipovolemia → IRA - TE

(> se vomito, diarrea, sepsi, uso non cauto dei diuretici)

a) stretto controllo

- temperatura periferica
- pressione arteriosa, frequenza cardiaca, “refill” capillare

b) sintomi dell'ipovolemia :

- ipotemia delle estremità (mani e piedi freddi)
- tachicardia
- ipertensione arteriosa seguita da ipotensione
- tempo di “refill” (rivascolarizzazione) capillare >2 sec
- dolore addominale
- Na urinario basso (<10 mEq/l) (prima della somm. di diuretici)

c) diuretico solo se ipovolemia esclusa o corretta

CORREZIONE DELL'IPOVOLEMIA

= aumento del volume intravascolare

- 1) sospendere diuretici**
- 2) ricostituire rapidamente il volume con albumina e.v. al 4,5% alla dose di 5 ml/kg (max 20)**
- 3) e, solo dopo aver corretto l'ipovolemia, se indicato:**
albumina 20% alla dose max di 1g/kg in 4 ore
controllando la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca + furosemide 1-2 mg/kg

ATTENZIONE !!

l'albumina al 20% non deve essere usata per la correzione pronta dell'ipovolemia

deve essere usata sempre in associazione con i diuretici

non c'è alcuna indicazione all'uso dell'albumina e.v. per correggere l'ipoalbuminemia

la risposta alla TS è annunciata da una scarica poliurica : sospendere diuretici e ripristinare il normale apporto di liquidi per os

TERAPIA ADIUVANTE

1) **Vitamina D** = **sì**, fabbisogno per l'età/die fino alla sospensione della terapia steroidea

2) **Calcio** = **no**, se apporto alimentare adeguato per l'età

invece se TS a lungo termine :

a) D3 400 –800 U/d + Calcio carbonato 500 mg/d)

Gulati S, Nephrol Dial Transplant 2005 “Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements”

b) protocolli di risparmio di steroide

c) prevenzione del rischio osseo (sole, attività fisica e sportiva)

d) forse deflazacort



TERAPIA ADIUVANTE

3) gastroprotettore ? non ci sono evidenze della sua efficacia

4) mobilitazione

5) informazione alle famiglie e istruzioni (stick, diario, identificazione precoce recidive, comportamento in corso di infezioni intercorrenti)

Complicanze

- Ipovolemia  ipotensione  dolori addominali
- Insufficienza renale acuta (da <perfusionone, NTA, TVR)
- Anasarca

- Ipotiroidismo
- Difetto di crescita staturale

- **Tromboembolismo**
- **Infezioni**

TROMBOEMBOLISMI : incidenza 3% sottostimata

FATTORI di rischio

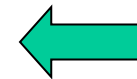
- iperviscosità
- ipovolemia
- immobilizzazione
- infezioni
- diuretici
- CR/CVC

EZIOLOGIA multifattoriale

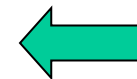
- < sintesi epatica fatt.procoag.
- > fibrinogeno
- perdita urinaria inibitori (ATIII)
- > n.+ aggregabilità piastrinica

QUADRI clinici

- trombosi venosa periferica (arti inferiori-ileofemorali)
- embolia polmonare (Hoyer P ActaPediatrScand 1986 - 28%)
- trombosi arteria polmonare
- trombosi vena/e renale
- trombosi venosa cerebrale (Fluss Eur J Pediatr 2006)
- raramente cava inferiore e arterie



scintigrafia



eco-doppler

TROMBOEMBOLISMI : profilassi

MISURE GENERICHE per tutti :

- mobilizzazione, no riposo a letto
- correzione ipovolemia e emoconcentrazione
- evitare punture arteriose e venose profonde e cateteri centrali

MISURE FARMACOLOGICHE :

no accordo né evidenza

anti-aggreganti piastrinici: aspirina 25-100 mg/die se trombocitosi con >500.000 piastrine

TROMBOEMBOLISMI : profilassi

sono ad alto rischio i pazienti con:

- 1) Albumina < 2 g /dl
- 2) Fibrinogeno > 600 mg/dl
- 3) Antitrombina III $< 70\%$
- 4) D-dimero > 1000 mg/ml

due di questi parametri sono ritenuti da alcuni sufficienti per l'inizio del trattamento profilattico con aspirina 25-100 mg/die + warfarin 0,2 mg/kg in monodose serale

TROMBOEMBOLISMI : terapia

- eparina a bpm
- terapia trombolitica se trombosi estesa
- poi warfarin per sei mesi
- profilassi anticoagulante durante le successive recidive

INFEZIONI BATTERICHE : prevenzione

fattori di rischio

- bassi livelli di IgG
- bassi livelli di fattore B
- ridotta funzionalità linfocitaria
- tessuti edematosi
- terapia steroidea e immunosoppressiva

quadri clinici

- peritonite pneumococcica
- sepsi da gram negativi
- cellulite da stafilococco

-efficacia di una profilassi antibiotica sistematica non dimostrata

-identificazione precoce dei segni di peritonite

-terapia di ogni focolaio batterico identificato

INFEZIONI VIRALI : prevenzione

VARICELLA

(possibile forma “maligna” negli immunodepressi)

- chiedere se ha avuto la malattia
- nei casi dubbi fare un dosaggio anticorpale
- avvisare i genitori del rischio di contagio
- trattamento con Ig specifiche in caso di contatto, se durante o entro 3 mesi da TS alte dosi o alchilante (conviventi, reparto ospedaliero, faccia a faccia per almeno 5')
- trattamento con acyclovir os* se malattia ed e.v. se complicanze

*1m-12 a = 20 mg/kg (max 800 mg) 4 volte al giorno per 5 gg

12 a = 800 mg 5 volte al giorno per 7 gg

VACCINI PARTICOLARMENTE RACCOMANDATI NEI BAMBINI CON SN (Red Book)

- **Anti-varicella**
- consigliata per nefrosici con durata prevista della terapia a lungo termine (Alpay *Pediatr Nephrol* 2002 – Quien *J Pediatr* 1997)
- consentita se terapia steroidea a dose bassa
- efficacia 100% con due dosi nei b con SN e dose bassa di PDN
- durata della protezione (titolo ac protettivo) a 2 anni nel 91%
- assenza di effetti collaterali (Furth, *J Pediatr* 2003)

- **Anti-influenzale** efficacia buona anche se TS alte dosi
- **Anti-pneumococco** efficacia buona anche se TS alte dosi

VACCINAZIONI e SN

Effetto scatenante delle vaccinazioni sulle
recidive di sindrome nefrosica ?

-non dimostrato

-descrizione di casi aneddotici

-descritto dopo vaccino anti-meningococco

(Abeyagunawardena, Lancet 2003)

-segnalato più volte dopo vaccino antipertosse e dopo
vaccini combinati

evitare vaccini “combinati”

SPORT , attività fisica, frequenza scolastica

-il bambino nefrosico può fare normalmente sport ?

non ci sono controindicazioni

INFORMAZIONE, SORVEGLIANZA e presa in carico della famiglia

- educazione e sostegno della famiglia : spiegare e rispiegare libretti divulgativi**
- interferire il meno possibile con la vita familiare :
visite e ricoveri solo se indispensabili
molte telefonate!**
- controlli dello stick urinario : quaderno/diario per stick e note
stick quotidiano in caso di proteinuria
stick 1-2 volte per settimana se remissione**
- ruolo fondamentale della famiglia nell'identificare precocemente le recidive**

aspetti assistenziali (legge 104 – legge 295 – erogazione gratuita stick –ASNIT)

Problemi psicoaffettivi del bambino e della sua famiglia

- **cambiamento brutale dell'aspetto fisico** (edemi, cortisonizzazione, acne, irsutismo)
 - turbe del carattere (irritabilità, disturbi del sonno)
 - ansia trasmessa dai genitori
-
- sviluppare l'arte genitoriale dell'ascolto
 - non identificare il bambino con la sua malattia

Obbiettivi della gestione a lungo termine del bambino con SN

- 1) ottenere e mantenere a lungo la remissione
- 2) ridurre al minimo gli effetti collaterali dei farmaci

Trattamento ricadute infrequenti

Tempo	Dose di PDN	Dose max PDN
ricaduta	60 mg/m ² /die	60
dopo 3 gg remissione	40 mg/m ² /gg alterni	40
4 settimane	Poi scalare	
	STOP	

P.S. Unica somministrazione al mattino

Trattamento ricadute frequenti

Tempo dalla remissione	dose di PDN	dose max di PDN
Fino a 3 gg dopo la remissione	60 mg/m ² /die	60
1-4 settimane dopo la remissione	40 mg/m ² /gg alt (1,5 mg/kg)	40
5-6 settimana dopo la remissione	30 mg/m ² /gg alt (1 mg/kg)	30
7-8 settimana dopo la remissione	20 mg/m ² /gg alt (0,5 mg/kg)	20
6-12 mesi	dose individualizzata poi scalare di 5 mg/mese	

P.S. Unica somministrazione al mattino

Trattamento SNCD

Se ricaduta nel passaggio a giorni alterni o durante la riduzione della dose di prednisone :

- a) indurre la remissione
- b) scalare la dose fino a quella precedente alla ricaduta
- c) considerare l'aggiunta di un farmaco “risparmiatore di steroidi”

Farmaci risparmiatori di steroidi (“steroid sparing agents)

Farmaco	Dose	Monitorare	Effetti collaterali
Ciclofosfamide	2mg/kg/day per 12 settimane	emocromo ogni 15gg	Assottigliamento/perdita di capelli, cistite emorragica, aumentato rischio d’infezioni, infertilita’, tumori
Ciclosporina	3-5 mg/kg/die in 2 dosi inizialmente per 3 mesi	Concentrazione ematica 2-12h dopo l’ultima somministrazione (target 300-500 e 40-120) PA e funzione renale	Ipertricosi, ipertrofia gengivale, ipertensione, nefrotossicitá’
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg/die in 2 dosi inizialmente per 3 mesi	Concentrazione ematica 12h dopo l’ultima somministrazione (target 3-5) PA e funzione renale	Ipertensione, nefrotossicitá’, intolleranza al glucosio
Micofenolato	600-1200mg/m2/die in 2 dosi I settimana 200mg/m2 in due dosi II settimana 400mg/m2 in due dosi III settimana 600mg/m2 in due dosi	Concentrazione ematica 12h dopo dalla ultima somministrazione (target >3) GB	Sintomi gastrointestinali Aumentato rischio d’infezioni
Rituximab	Inizialmente 2 dosi 750mg/m2 e.v. (dose max 1000 mg) con idrocortisone e clorfenamina	CD19 dopo 14 giorni dopo 1,3,6,9,12 mesi ed al momento della ricaduta	Potenziale > rischio d’infezioni, reazione allergica, anafilassi

Trattamento SNCD

Ciclofosfamide

+ PDN (dose di mantenimento)



Ciclosporina/Tacrolimus per almeno 6 mesi

+ PDN



MMF + PDN

Considerare l'aggiunta di ACE-I/ARB



MMF + PDN + Ciclosporina

considerare se aggiungere ACE-I/ARB



Considerare **RITUXIMAB**

Trattamento SN corticoresistente

Ciclosporin/Tacrolimus

+ scalare la dose di PDN di 10mg/m² ogni settimana fino alla dose di mantenimento di 30mg/m²/die (equivalente 1mg/kg/day).

(+ ACE-I ARB)



dopo 6 mesi in caso di mancata risposta considerare

RITUXIMAB

In conclusione

-la SN è una patologia cronica e/o ad andamento recidivante, che si manifesta clinicamente con diversi gradi di severità, che possono anche cambiare nel tempo nello stesso paziente

-la terapia del 1° episodio condiziona il successivo decorso

-i possibili, anche se non frequenti, esiti a distanza di questa malattia possono dipendere, oltre che dalla malattia stessa, soprattutto dagli effetti collaterali dei farmaci necessari per curarla

-lavorare sull'ottimizzazione dell'assistenza :

- bambino – genitori – personale sanitario
fiducia, sicurezza, accettazione di malattia
- sistemi adeguati di informazione delle famiglie e dei pdf
- riduzione delle ospedalizzazioni