

# Il trapianto di rene nel bambino

R. Coppo<sup>1</sup>, A. Amore<sup>1</sup>, L. Peruzzi<sup>1</sup>, G. Conti<sup>1</sup>, L. Roasio<sup>1</sup>, A. Amoroso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino

<sup>2</sup> SC Immunologia dei Trapianti e Centro Regionale di Coordinamento per i Trapianti del Piemonte, Torino

## Kidney transplantation in children

*Indications, procedures, complications, pharmacokinetics and outcomes of renal transplantation are different in children and in adults. Subjects <18 yrs old, are often included in a unique list as in Italy, benefiting from donors <15 yrs old, and the waiting time is reduced to <12 months in 71% of cases. The risk of thrombosis limits the use of donors <2 yrs and transplantation in infants <1yr. The age at kidney transplantation is <5 yrs in 20-30% of children. In Italy living-related transplantation (LRT) is performed in 7% of cases, while in the USA it is more common (57%) and is often pre-emptive before entering dialysis (24%). Current therapy tends to reduce steroid treatment doses and, optimizing induction therapy with IL-2R inhibitors, using tacrolimus or micophenolate or sirolimus. Transplanted patient survival is better in children than in adults (94-98% at 5 yrs). Infections, cardiovascular diseases and neoplasia induce 34, 15 and 12% of deaths, respectively, at 10 yrs; morbidity for infections and lymphoproliferative disease is increasing. Acute rejections declined from 70% in 1987 to 31% in 2002 in cadaveric transplantation (CT) and renal survival at 3 yrs increased from 50% in 1985 to 82% for CT and up to 92% in LRT. In adolescents (11-17 yrs old) renal survival is lower than in infants and in adults <65 yrs old. Renal losses are due to chronic transplant nephropathy (32%), vascular thrombosis (13%) and the recurrence of the original nephropathy (focal glomerulosclerosis up to 50%, membrano-proliferative glomerulonephritis up to 30%, and primary hyperoxaluria up to 90% if combined kidney-liver transplantation is not performed). Growth improves after transplantation particularly in children <5 yrs, while it is not completely satisfactory in adolescents. Overall, results indicate that kidney transplantation in children has very much improved and will offer in the near future even more favorable outcomes. (G Ital Nefrol 2005; 22: 337-47)*

**KEY WORDS:** Pediatric transplantation, Pediatric nephropathies, Renal transplantation therapy Renal transplantation complications, Renal transplantation survival

**PAROLE CHIAVE:** Trapianto pediatrico, Nefropatie pediatriche, Terapia del trapianto renale, Complicazioni del trapianto renale, Sopravvivenza

## Commento Editoriale

*Il Trapianto di rene nel bambino, ancora più che nell'adulto, rappresenta la soluzione ottimale del trattamento sostitutivo dell'uremia soprattutto per quanto riguarda la qualità della vita. Il trapianto di rene nel bambino è un evento non più eccezionale: infatti in Italia ogni anno vengono trapiantati circa 40 bambini. La durata dell'organo trapiantato, la sua sopravvivenza, è tale che spesso il Nefrologo dell'adulto si trova ad avere in cura soggetti adulti trapiantati in età pediatrica. Questa breve rassegna è finalizzata a un rapido aggiornamento sull'argomento e risponde all'esigenza di focalizzare sia i problemi peculiari del trapianto in età pediatrica sia le complicanze che possono manifestarsi nel follow-up in età adulta.*

## Introduzione

La comunità scientifica dei Trapiantatori ha da tempo riconosciuto che indicazioni, procedure, complicanze, farmacocinetica ed esito del trapianto di rene sono diversi nei bambini rispetto agli adulti. In risposta a queste differenze si sono sviluppati nel mondo Registri dedicati ai bambini trapiantati di rene, quali il North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) che ha raccolto dal 1987 al 2002 dati di 6773 bambini trapiantati in USA (1-3), o gruppi collaborativi quali Cooperative Clinical Trials in Pediatric Transplantation (CCTPT). Il confronto di outcomes in riceventi adulti e bambini si sta rivelando prezioso per il miglioramento di entrambi. Per questo motivo anche in Italia il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha

implementato la raccolta delle informazioni relative al trapianto di rene del data-base nazionale comune a tutte le età con i dati pediatrici. Il Gruppo di Trapianto di Rene Pediatrico originato dal North Italian Transplant Program (NITp) (4-6) ha raccolto dal 1987 al 1999 dati di 493 trapianti pediatrici e si è trasformato nel 2000 ampliandosi a comprendere anche i Centri di Roma (Ospedale "Bambin Gesù") e Torino (Ospedale "Regina Margherita"). La collaborazione si è consolidata in un gruppo di lavoro nazionale di trapianto di rene pediatrico dedicato alla monitorizzazione della qualità.

## Donatore pediatrico

Secondo la legge italiana la diagnosi di morte nel bambino prevede alcuni accertamenti ulteriori, quali l'assenza di flusso cerebrale nei bambini <1 anno, in cui il tempo di osservazione deve essere >24 ore. Nei bambini >1 anno e <15 anni il tempo di osservazione deve essere >12 ore.

L'età del donatore è critica per il giudizio di idoneità di trapianto di rene. Non ci sono limiti insuperabili se il rene del donatore è più grande di quello del bambino ricevente ma è problematico se il donatore è molto più piccolo del ricevente, soprattutto per donatori di età minore di 2-3 anni, per il rischio di trombosi dei vasi del rene trapiantato. In Italia la politica dei Centri pediatrici di trapianto è quella di utilizzare donatore di peso corporeo maggiore rispetto al ricevente per ridurre il rischio di trombosi. Si cerca di non scendere sotto un rapporto di peso donatore/ricevente < 0.8: solo nel 17% dei 231 trapianti effettuati dal 1998 al 2002 il rapporto era < 0.8, mentre era compreso tra 0.8 e 1.2 nel 25% e >1.2 nel 58% dei trapianti effettuati.

La trombosi dei vasi venosi renali rappresenta la causa non immunologica più frequente di perdita del rene trapiantato in età pediatrica (7, 8). Questa è risultata in parte correlata all'età del ricevente (< 1 anno nel 33% dei casi, > 1 anno e < 2 anni nell'11%), ma in gran parte dipendente dalla giovane età del donatore ed ancora più dalla sproporzione dei vasi renali a sfavore del donatore. Per i rischi legati alla taglia troppo piccola, è crollato in USA l'utilizzo di donatori di età < 10 anni, ridotti dal 35% al 10% dal 1987 al 2000. L'utilizzo di donatori di età < 2 anni è caduta dal 3.5% allo 0.9% dei trapianti in USA nel 2002 (9). In Inghilterra dal 1994 non sono più stati utilizzati donatori di età < 3 anni, e solo il 22% era di età compresa fra 3 e 5 anni. In USA non sono accettati che eccezionalmente donatori bambini di età < 6 anni, invece in Italia il limite è in genere per i bambini < 2 anni, ma *a priori* non si escludono neppure i donatori di un anno, per cui è possibile il trapianto in blocco dei due reni in un unico ricevente.

In Italia l'età media dei donatori cadaveri utilizzati dal 1998 al 2002 per i trapianti renali pediatrici, in base ai dati CNT è 0-5 anni nel 20% dei casi, 6-14 anni nel 59% e >14 anni nel restante 21% dei trapianti pediatrici. Dai dati ita-

liani l'età del donatore < 5 anni condiziona un RR di 4.6 di perdita della funzione renale a 3 anni.

## Lista di attesa pediatrica

In Italia esiste una lista di attesa unica nazionale per il trapianto renale dei bambini. I criteri di ingresso sono stati definiti nel documento nazionale approvato il 16/6/1996 con lievi modifiche successive. Accedono alla lista i soggetti di età < 15 anni oppure quelli che abbiano iniziato il trattamento dialitico prima dei 18 anni e la malattia renale sia stata diagnosticata prima dei 15 anni. I donatori di questa lista sono i soggetti deceduti ad età < 15 anni. L'assegnazione dei reni avviene attraverso un programma informatizzato che secondo dati clinici ed immunologici (gruppo sanguigno ABO e tipizzazione HLA) del donatore calcola un punteggio per ogni ricevente ed elenca i riceventi secondo una scala di priorità. I tempi di attesa sono mediamente pochi mesi per i bambini piccoli (entro i 5 anni), fino a qualche anno negli adolescenti. In generale in Italia il tempo di attesa è di 0-12 mesi nel 71% dei trapianti di rene pediatrici, di 13-36 mesi nel 24% dei casi e solo nell'11% dei casi è superiore a 36 mesi.

In USA i donatori < 18 anni rappresentano il 15% di tutti i donatori (dati del 2002) e superano numericamente le necessità per la sola età pediatrica. La lista dei riceventi che hanno accesso alla donazione pediatrica in USA è comune (adulto-bambino) e i donatori sono distribuiti su tutti i potenziali riceventi, tuttavia i bambini passano in cima alla lista dopo un periodo di 6-18 mesi di attesa non soddisfatta. Con questo sistema in USA la mediana dell'attesa per la fascia di età di 6-10 anni è stata nel 2002 di 379 giorni e di 415 giorni per i ragazzi da 11 a 17 anni, attesa molto più breve degli adulti (mediamente 1000 giorni in USA).

## Necessità di trapianto di rene pediatrico

L'incidenza di insufficienza renale uremizzante nei bambini è aumentata negli USA del 20% nell'ultimo decennio, analogamente a quando osservato nella fascia di età 18-34 anni (27%) (10, 11). Questo incremento pare modesto, se confrontato a quello drammatico, del triplo, nei soggetti di 50-64 anni e di 5 volte per gli ultra 65enni. Come risultato, i bambini rappresentano in USA solo l'1.4% dei soggetti in lista, mentre un decennio or sono erano il 2.5%. Nell'ambito della lista di attesa pediatrica la distribuzione relativa di età è stabile, rappresentata per il 70% da soggetti di età compresa fra 11 e 17 anni. Nella lista di attesa nazionale italiana pediatrica al 1° gennaio 2005 erano attivi 55 bambini, nessuno al di sotto di 18 mesi e peso < 8 kg, il 18% di età < 5 anni, il 14% fra 5 e 9 anni, il 38% fra 10 e 15 anni, il 30% > 16 anni. Bambini di età minore di un anno sono eccezionalmente in lista sia in USA che in Italia.

**TABELLA I - NEFROPATIA CAUSALE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA CON NECESSITÀ DI TRAPIANTO**

	%
Uropatia ostruttiva	16
Ipo-displasia renale	16
Nefropatia da RVU	6
Prune-Belly Sindrome	3
Nefronoftisi	3
Reni policistici	3
Glomerulosclerosi focale	12
Glomerulonefriti croniche	4
SN congenita	3
Sindrome emolitico-uremica	3
Altre	36

I decessi in lista di attesa sono particolarmente elevati per i bambini di 1-5 anni, che equivalgono alle frequenze di decessi degli ultra-cinquantenni in lista di trapianto. Considerando le co-morbilità molto maggiori negli adulti-anziani, la mortalità in dialisi dei bambini risulta significativa.

### **Nefropatie causali di uremia pediatrica che conduce alla necessità di trapianto di rene**

Le cause di malattia renale cronica uremizzante (Tab. I) sono differenti a seconda della fascia di età: nel bambino < 2 anni prevalgono le nefro-uropatie malformative (ipodisplasie renali severe, uropatie ostruttive spesso associate a difetti di organogenesi) o nefropatie congenite (sindromi nefrosiche familiari, quali la sindrome di Denis-Drash, o malattie metaboliche quali l'iperossaluria primitiva) (11, 12). Nelle fasce di età maggiori (2-8 anni) prevalgono le malattie ereditarie a più lungo decorso (quali la policistosi renale o la nefronoftisi) e quelle acquisite, quali la glomerulosclerosi focale. Nei bambini più grandi e negli adolescenti prevalgono le nefriti acquisite. Nella popolazione Americana di colore il lupus eritematoso e la glomerulosclerosi focale sono fra le cause più frequenti di insufficienza di rene in attesa di trapianto (13, 14).

Una condizione specifica del trapianto renale in età pediatrica è la situazione di uropatie malformative severe che conducono (come le valvole dell'uretra posteriore) a un anormale sviluppo e funzione vescicale. La percentuale è dell'ordine del 20-30%. In questi casi la problematica principale sia prima del trapianto che nelle fasi successive è quella della ricostruzione in maniera il più possibile simile

alla situazione fisiologica, di un "reservoir vescicale" continente e in grado di essere svuotato nel modo meno invasivo possibile. Il miglioramento delle tecniche di ampliamento vescicale e di ricostruzione uretrale ha consentito negli ultimi anni di raggiungere anche nei bambini con vescica ampliata o con derivazioni urinarie la stessa sopravvivenza del rene trapiantato dei bambini senza uropatie malformative. A seconda del tipo di problematica prevalente, attualmente, da alcuni gruppi viene anche proposta la ricostruzione vescicale e della via escretrice dopo il trapianto, quando una diuresi efficace possa meglio riabilitare la vescica.

### **Scelta del donatore vivente o cadavere**

In USA è molto più comune che in Italia il trapianto "pre-emptive", effettuato prima di entrare in dialisi (nel 24% dei casi totali, che ricevono in un terzo dei casi una donazione da vivente). In Italia non è possibile accedere alla lista da donatore cadavere prima di essere in trattamento dialitico cronico e sono rarissimi i trapianti da donazione vivente prima dell'ingresso in dialisi. In USA la donazione da vivente (LDT) è sempre stata molto elevata ed è ulteriormente aumentata negli ultimi anni: dal 1987 al 2002 la percentuale di LDT è aumentata dal 42 al 57%. I donatori sono per più del 40% i genitori, ma anche i nonni sono frequenti donatori e negli ultimi anni si è osservato un incremento delle donazioni da non sanguinei (13). Questa percentuale è maggiore di quella, già elevata, di LDT negli adulti in USA (41% nel 2002). La percentuale di LDT in USA è inversamente proporzionale all'età del ricevente: 100% di LDT nei bambini < 1 anno, 60% in quelli di 1-10 anni, 50% nel bambini > 11 anni. In Italia i dati del NITp hanno riportato dal 1987 al 1998 complessivamente 37/493 donazioni da vivente in bambini (7.5%), tranne in un caso fra fratelli, tutti i donatori erano genitori dei riceventi (6).

Nel consigliare la donazione di rene da vivente bisogna considerare che il rene trapiantato può non durare a lungo ed il bambino può avere bisogno di un altro trapianto. Un interessante studio è stato condotto da Nefrologi Pediatri Europei per indagare l'esito di casi di bambini che avevano avuto due trapianti di rene, per rilevare se i migliori risultati fossero legati alla LRT o a trapianto da cadavere (CT) come prima scelta. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa, e ne è derivato un atteggiamento generale in ambito pediatrico di aspettare un donatore cadavere per il primo trapianto per tenere intatta la possibilità di donazione di rene al figlio nel caso di perdita di funzione del primo. Molteplici fattori influenzano questa scelta, che deve essere discussa caso per caso. Comunque la donazione da vivente prima della dialisi è possibile e, se seguiremo i Paesi avanzati quali quelli del Nord Europa, se ne può prevedere uno sviluppo futuro.

## **Età del bambino in cui si programma il trapianto di rene**

Il trapianto di rene è eccezionale in bambini di età inferiore a 2 anni anche negli USA, dove il Centro di Minneapolis da decenni prosegue con questo programma (15), rappresentando il 5% di tutti i trapianti pediatrici, mentre nell'80% dei casi i bambini ricevono il trapianto di rene ad età maggiore di 6 anni. In Italia il NITp riporta dal 1987-1999 una età media dei bambini trapiantati di 13.7 anni, e solo il 7% dei casi aveva età < 5 anni al trapianto. I dati del CNT del 1998-2002 relativi a 231 trapianti pediatrici riportano un aumento del trapianto nelle fasce di età minori, con un'età del ricevente compresa tra 0-5 anni nel 21%, tra 6-12 anni nel 33% e tra 13 e 18 anni nel 46% dei casi. Il trapianto di rene in bambini < 2 anni ha indicazioni molto ridotte per i rischi troppo elevati di ricevente e rene. In effetti un decennio or sono i Centri che per primi avevano trapiantato bambini < 1 anno, di peso intorno ai 6 kg, segnalavano un rischio di morte elevato (ad un anno sopravvivenza del 90% e del 79% rispettivamente per LRT e CT) e un'elevata frequenza di perdita di rene per fenomeni trombotici. Questi erano particolarmente frequenti quando anche il donatore era di piccola taglia. In alcuni Centri in USA (15) ed in Europa (16, 17) si è voluto proseguire su questa scelta, introducendo alcune modifiche che hanno permesso di ottenere ottimi risultati, quali l'uso di eparina a basso peso molecolare o utilizzando solamente donatori viventi adulti e impiegando una tecnica chirurgica particolare, con collocamento dell'organo non in sede extraperitoneale ma intraperitoneale con anastomosi in vasi in genere di calibro maggiore rispetto a quelli iliaci (aorta/cava). In ogni caso la scelta di trapiantare bambini così piccoli rimane eccezionale e anche in USA ne sono stati effettuati solo 18 dal 1996 al 2000.

Si può concludere su questo punto che non esista un limite di età definito per avviare un bambino al trapianto di rene pediatrico, tuttavia bisogna tenere presente che in generale i rischi sia di vita che di durata del rene trapiantato sono maggiori nei primi mesi di vita o quando il peso sia minore di 10 kg. D'altronde sono rarissimi i casi che necessitano di dialisi e trapianto in questa primissima fascia di età ed anche allora è meno pericoloso per il bambino essere sottoposto a dialisi peritoneale per qualche decina di mesi che a un trapianto di rene in condizioni precarie (18). In Italia la dialisi peritoneale nel bambino piccolo è diventata una tecnologia molto efficiente e semplice e l'istruzione che i Centri dialisi pediatrici danno alla madre permette sempre di effettuare il trattamento peritoneale automatico notturno a domicilio. I successi della terapia farmacologica di appoggio nella insufficienza renale cronica hanno rovesciato il concetto di sopravvivenza e benessere dei bambini piccoli in dialisi. I rischi di vita che corrono in dialisi peritoneale sono minimi e lo stato fisico-psichico è in genere ottimale con piccoli accorgimenti nutrizionali, per lo più ottimamente tollerati dai bambini molto piccoli (19). Per questi motivi in Italia,

dove la dialisi è ad altissimo livello, conviene in genere aspettare che il bambino cresca di età e di peso prima di condurlo al trapianto. I rischi si riducono progressivamente e dopo l'anno di vita essi sono severi ma non tali da sconsigliare il trapianto in assoluto. Dai 18 mesi in avanti resta una zona di rischio maggiore ma se non esistono fattori aggravanti, il successo del trapianto è molto probabile. I rischi dei bambini di età superiore ai tre anni diventano simili a quelli di tutte le età pediatriche. La casistica USA del NAPRTCS ha riportato recentemente (15) un rovesciamento del concetto di rischio per il trapianto di rene nel bambino piccolo < 2 anni, ma bisogna considerare che i numeri dei piccolissimi trapiantati di rene sono minimi e fanno riferimento a Centri eccezionali che da anni si sono specializzati sul problema. Riportando la questione in termini concreti, italiani, la considerazione dei risultati ottenuti con la dialisi pediatrica nelle prime fasce di età e gli innegabili rischi di un intervento di trapianto di rene in soggetti < 18-24 mesi, fanno propendere verso un atteggiamento un poco più attendista. Bisogna infine considerare che in USA in questi casi viene fortemente consigliata la donazione da vivente, ma che in Italia questa, se pure ben prospettata, non è la scelta prioritaria per il primo trapianto di un bambino.

## **Tecnica chirurgica**

In genere il rene è trapiantato secondo le modalità del trapianto di rene dell'adulto con anastomosi con i vasi iliaci, in sede extraperitoneale. In casi di bambini molto piccoli il rene è collocato in sede intraperitoneale, dopo mobilizzazione del colon destro per creare spazio e con anastomosi latero-terminale con cava inferiore ed aorta distale, ma questo è un evento molto raro, come raro è il trapianto en-bloc dei due reni contemporaneamente. Rarissima è la nefrectomia dei reni nativi, a meno che siano infetti o che siano ingranditi da policistosi renale tanto da ridurre lo spazio disponibile per un nuovo rene.

Nel periodo di osservazione 1998-2002, su un totale di 231 trapianti pediatrici i dati del CNT pediatrico riportano tempi di ischemia fredda molto contenuti, inferiori a 20 ore nella quasi totalità (86% dei casi).

## **Terapia immunosoppressiva per il trapianto di rene pediatrico**

Lo schema-base di immunosoppressione per il trapianto di rene pediatrico è molto cambiato negli ultimi anni. Il NAPRTCS ha mostrato una quasi totale scomparsa di terapia con anticorpi di induzione policlonali o monoclonali contro le cellule T: utilizzati rispettivamente nel 28% e nel 14% nel 1997, sono risultati impiegati solo nel 4% e nell'1% nel 2000. Specularmente è aumentato l'uso di anticorpi monoclonali anti recettori dell'Interleuchina 2 (IL-2R) in USA come in

Italia. I dati del report del NAPRTCS del 2003 indicano che nei bambini trapiantati nel 2002, il 38% aveva ricevuto basiliximab, il 22% daclizumab, il 7% anti-timociti/anti-linfociti e il 31.7% nessuna terapia d'induzione, ma questo ultimo gruppo si sta progressivamente riducendo (3, 20).

Negli anni 1988-1993 il 90% dei bambini registrati in USA era in terapia di mantenimento con corticosteroidi (C), azatioprina (AZA) e ciclosporina (CSA). Negli ultimi anni si è assistito a una rivoluzione di questo schema causata dall'ingresso in terapia di nuovi farmaci, e ora solo il 15% dei bambini sta assumendo lo schema terapeutico ritenuto fino a 5 anni or sono tradizionale (C, CSA, AZA). I dati del report NAPRTCS del 2003 indicano che nei bambini trapiantati nel 2002 il 41% riceveva CSA, il 52% tacrolimus (TAC), 67% micofenolato mofetile (MMF), 19% sirolimus (SIR) e 1.9% AZA (3, 21). Numerose sono le motivazioni alla base della ricerca di nuovi schemi terapeutici per il trapianto di rene pediatrico. Parallelamente all'impressionante miglioramento della sopravvivenza a breve termine del rene trapiantato nel bambino, ed alla constatazione della potenza dei nuovi farmaci, soprattutto in combinazione, l'interesse si è spostato alla sopravvivenza del rene a lungo termine e sul benessere generale del bambino trapiantato, pian piano identificando il nuovo goal: migliorare la durata del trapianto negli anni limitando gli effetti collaterali della terapia farmacologica.

Molto interesse in trapiantologia pediatrica è focalizzato sulla possibilità di ridurre al massimo l'uso di steroidi. I C sono a lungo stati ritenuti insostituibili nella prevenzione del rigetto di rene, soprattutto nei bambini. Il loro effetto quasi selettivo sulla immunità cellulare ne ha fatto un caposaldo terapeutico fin dall'inizio delle esperienze di trapianto di rene. Tuttavia i noti effetti che rendono problematico l'uso dei C negli adulti (aumentata suscettibilità alle infezioni, aspetto cushingoide, ipertensione, dislipemia e diabete, disturbi digestivi ed emozionali...) sono ulteriormente aggravati nel bambino dal rallentamento della crescita, dal peggioramento dell'aspetto fisico (che induce alla auto-riduzione del dosaggio), fino ad un aumento di rischio di eventi cardio-vascolari, particolarmente grave in una popolazione con lunga aspettativa di vita come i bambini trapiantati (22). La maggior parte dei protocolli usa per induzione 10 mg/kg di metilprednisolone e dosi di C orali rapidamente ridotte a 0.12-0.15 mg/kg/die entro i primi 6 mesi dopo il trapianto. Il primo approccio provato è stata la sospensione di C dopo i 6 mesi in soggetti con funzione renale ben conservata e stabile che assumevano CSA ed AZA. I risultati sono stati inizialmente non favorevoli, per un aumento di rigetti acuti (RA) (20). Più recentemente, analisi retrospettive di casi in cui la scelta alla sospensione dello steroide indotta da severe controindicazioni cliniche (21), hanno mostrato che la sospensione di C ha dato risultati accettabili, soprattutto quando si associava TAC. In effetti lavori prospettici di terapia di induzione con inibitori di IL-2R seguiti da TAC e MMF, in cui veniva sospeso lo steroide a 6 mesi, hanno

mostrato ottimi risultati con significativa riduzione degli effetti collaterali dei C e minimo aumento dei RA. Sulla base di questi risultati incoraggianti in USA è in corso un trial prospettico di sospensione di C a 6 mesi in bambini che non hanno avuto RA in terapia con CSA o TAC in associazione con SIR. Un altro protocollo USA prevede addirittura di evitare del tutto gli steroidi, che sono sostituiti nei primi 6 mesi dal trapianto di rene con terapia con daclizumab in combinazione con TAC e MMF (21).

La CSA rimane un farmaco di larghissimo impiego in trapianto di rene pediatrico. Molti studi si sono rivolti alla farmacocinetica della CSA nel bambino per identificare la modalità più precisa di monitoraggio. L'area sotto la curva (AUC 0-4) è il metodo più accurato per misurare l'esposizione corporea alla CSA. Poco pratica soprattutto nei bambini per il numero dei prelievi necessari, è stata sostituita, come nell'adulto, dal dosaggio ematico alla seconda ora (C2). Con  $C2 > 1700$  ng/mL dopo 3 mesi l'80% dei bambini trapiantati di rene non aveva RA, contro il 60% di quelli che avevano  $C2 < 1000$  ng/mL. Non è ancora definito quale sia il C2 ottimale per prevenire il rigetto cronico (23).

Il TAC ha avuto molto interesse in ambito pediatrico per la possibilità, esplorata dal Gruppo di Pittsburgh di essere utilizzata come monoterapia, permettendo quindi quel risparmio di C che la terapia con CSA non aveva dimostrato essere possibile nei primi esperimenti. Tuttavia parte dell'entusiasmo venne frenato dall'aumento di malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD) (24) soprattutto nei bambini EBV negativi che ricevevano un rene da donatore EBV positivo. Dopo una riduzione dei dosaggi i risultati sono stati molto più soddisfacenti e non si segnala attualmente un aumento di frequenza di PTLT rispetto agli altri farmaci. Il dosaggio generalmente adottato è di 0.10-0.15 mg/kg/die adattando la posologia in base al livello ematico di TAC misurato al T0, mantenendo livelli di 10-15 ng/mL entro il primo mese, ridotti poi a 6-10 per il mantenimento. Il confronto fra TAC e CSA nel trapianto di rene pediatrico è stato inizialmente a favore di TAC nella prevenzione del RA in combinazione con C ed AZA. Quando AZA era sostituita da MMF non era più osservabile differenza. Follow-up a 2 anni mostrano un qualche vantaggio del TAC, ma è discusso. Il TAC può essere usato in combinazione con SIR, e, per il potenziamento degli effetti, si rende possibile una riduzione del livello target. Poiché gli inibitori delle calcineurine, sia CSA che TAC, hanno effetti tossici simili di nefro e neurotossicità, in USA si stanno studiando protocolli senza calcineurine utilizzando C, MMF e SIR in trapianti da donatore vivente.

Il MMF ha avuto rapido successo nel trapianto renale pediatrico come per l'adulto, entrando molto frequentemente a sostituire l'AZA pur con costo 6-7 volte quello del vecchio farmaco. Anche se i risultati iniziali di riduzione del 50% della frequenza di RA non si sono ripetuti nel bambino, uno studio di combinazione MMF/CSA/C ha rilevato a 3 anni una riduzione di RA e una sopravvivenza del 98% (25). È possibile che il MMF, più efficiente, possa permet-

tere una riduzione di CSA nel bambino. Al momento le dosi sono di 1200 mg/m<sup>2</sup> /die. L'equazione che maggiormente predice l'esposizione è quella che considera il C0, C1 e C4. La dose viene aggiustata anche sull'effetto immunosoppressivo. Per i problemi di intolleranza gastrica è stato ridotto nel 14% dei casi. La nuova formulazione gastro-protetta ha necessitato minore frequenza di riduzione (7%). Il dosaggio del MMF mostra che l'associazione con TAC produce livelli maggiori e permette una riduzione delle dosi.

Il SIR è metabolizzato da citocromo P450 e dalla glicoproteina P come la CSA. La somministrazione contemporanea dei due farmaci ne potenzia moltissimo gli effetti (SIR aumentato di 67-85%) permettendo una riduzione del dosaggio della CSA con potenziale riduzione dei suoi effetti collaterali. Dilazionando la somministrazione di SIR di 4 ore successive a CSA si riduce il supereffetto, tuttavia spesso si preferisce la somministrazione contemporanea che permette una riduzione del dosaggio dei farmaci. Al contrario SIR e TAC possono essere somministrati contemporaneamente poiché non esistono interferenze. Il potente effetto immunosoppressore del SIR ha indotto a utilizzarlo in protocolli calcineurin-free (26). Il SIR non ha fornito risultati molto significativi di miglioramento di frequenze di RA, però grande è l'interesse, sia nell'adulto che nel bambino, per il suo potenziale effetto antifibrotico nella malattia cronica da trapianto (CAN). È in corso uno studio USA rivolto a indagare l'effetto di SIR su rigetto cronico nel trapianto pediatrico: si svolge su bambini che hanno avuto un primo episodio di RA che sono poi randomizzati a triplice terapia tradizionale o a SIR (27).

Negli ultimi anni si è sviluppato un consenso dei Centri di trapianto Pediatrico Italiani ad attuare protocolli disegnati in collaborazione, finalizzati a valutare senza dispersione di energie scientifiche i risultati ottenibili con i nuovi farmaci. È attualmente in corso di pubblicazione un protocollo di induzione con monoclonali anti- IL-2R, CSA e MMF ed è in studio l'uso di SIR sospendendo MMF ed associando dosi ridotte (50%) di inibitori di calcineurina per contrastare la CAN.

## Test di verifica

### 1) Quali protocolli si cerca di mettere a punto nei bambini?

- a. Senza steroidi
- b. Sospendendo gli steroidi a 6 mesi
- c. Evitando cislosporina e tacrolimus fin dall'inizio
- d. Evitando sirolimus
- e. a+b+c.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

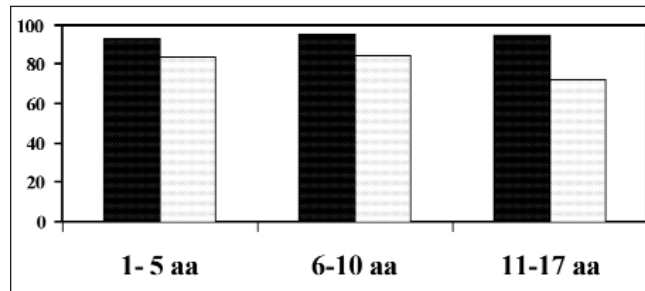


Fig. 1 - Sopravvivenza a 1 anno (barra scura) e a 5 anni (barra chiara) di trapianto pediatrico da donatore vivente suddivisa per fasce d'età (2003) Annual Report OPTN/SRTR.

## Sopravvivenza del bambino e del rene trapiantato

Parallelamente alla rivoluzionaria introduzione di nuovi farmaci nella terapia del trapianto di rene si è assistito a miglioramenti eccezionali dei risultati del trapiantato in bambini.

La sopravvivenza del bambino sottoposto a trapianto di rene è generalmente migliore di quella dell'adulto, e a 5 anni dal trapianto è intorno al 99-98% nei soggetti di 6-10 anni (Fig. 1). Negli adolescenti la sopravvivenza a 5 anni è minore, dell'ordine di 96-97% in LRT e CT. Anche i più giovani riceventi (< 5 anni) hanno un rischio di vita maggiore (96-94% rispettivamente) (9).

Nel primo anno di trapianto si registrano un terzo dei decessi, per lo più dovuti ad infezioni, accidenti cardiovascolari e, più raramente, linfomi (5%). I dati del CNT pediatrico riportano nel periodo 1998-2002 una sopravvivenza del 97.8% del paziente a 1 anno e a 3 anni. Le principali cause di morte dei bambini con più di 10 anni di trapianto sono le infezioni (33%) e le neoplasie (25%) (Tab. II). Le attuali sopravvivenze a 4 anni (bambini trapiantati dal 1995 in poi) sono del 96% per qualsiasi tipo di donazione. Infezioni, malattie cardiovascolari e neoplasie rappresentano il 34%, 15% e 12% rispettivamente delle cause di morte. I dati più recenti indicano un aumento di morbilità per infezioni batteriche e fungine e per malattia linfoproliferativa PTLN (24, 28).

## Sopravvivenza del rene trapiantato

I rigetti acuti si sono ridotti drasticamente: da probabilità di avere un episodio di rigetto acuto entro i primi 12 mesi dal trapianto di rene nel 70% dei casi di CT e nel 57% di LRT nel 1987, al 63% e 49% rispettivamente nel 1991 ed al 31% e 27% rispettivamente nel 2002. Il RR di rigetto acuto è risultato correlato con il mismatch HLA e l'assenza di terapia di induzione, oltre alla razza nera in USA (9, 29, 30).

Oltre alla riduzione del numero di rigetti, questi sono ora di severità minore, con regressione completa dell'incre-

**TABELLA II - CAUSE DI MORTE IN BAMBINI CON > 10 ANNI DI TRAPIANTO DI RENE**

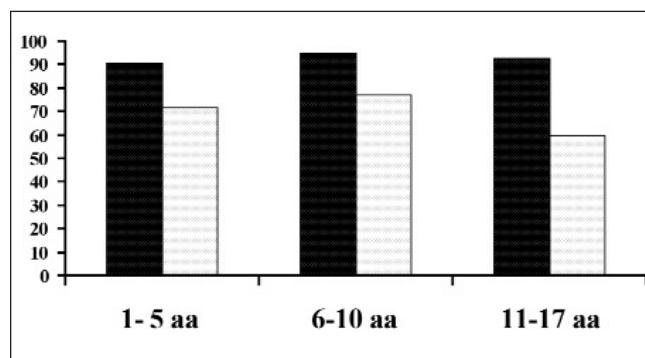
	%
Infezioni	33
Neoplasie	25
Infarto	10
Epatite	10
Sospensione trattamento	10
Emorragie cerebrali	2
Aplasia midollare	2
Altro	

mento della creatininemia dal 52% dello scorso decennio in LRT al 65% attuale. Nel 2002 si segnalava una perdita per RA del rene pediatrico trapiantato del 4% di LRT e del 6% di CT. La terapia del RA pediatrico nel 57% dei casi nel registro NAPRTCS è stata di 3 boli in giorni successivi di 20-25 mg/kg. Nel 33% dei casi sono stati usati anticorpi mono o policlonali. La reversibilità del RA non è risultata correlata con l'uso di induzione policlonale o monoclonale, ma piuttosto con l'età maggiore del bambino e con l'occorrenza del RA successiva al primo anno di trapianto.

Non solo si sono ridotte la frequenza e la severità dei RA, ma è migliorata nel tempo la sopravvivenza del rene trapiantato in bambini. La sopravvivenza a un anno del rene trapiantato è migliorata nel registro USA negli ultimi 5 anni sia per CT che per LRT. Il LRT è passato da sopravvivenza renale del 91% nel 1987-1995 al 94% nel 1996-2000, e il CDT dall'81% al 93% ( $p < 0.001$ ). Le coorti studiate più recentemente mostrano un andamento del CT migliorato tanto da annullare la diversità con LRT. Il miglioramento della sopravvivenza a un anno si riflette sulla sopravvivenza negli anni successivi: nel CT la sopravvivenza renale a 3 anni è aumentata dal 50% delle casistiche del 1980-1985 al 65% negli anni 1986-1991 ed è attualmente stimata intorno all'82% (Fig. 2). I risultati sono ancora migliori se il trapianto viene effettuato da donatore vivente: la sopravvivenza del rene a 3 anni sale al 92%. Il calcolo della proiezione di persistenza di funzione del rene trapiantato per i bambini che ad 1 anno hanno il rene funzionante ( $t_{1/2}$ ) era nel 1987-1989 15.4 anni (LRT) e 9.5 anni (CT), e nel 1996 era già aumentata a 25.4 anni (LRT) e 16.4 anni (CT).

Anche i dati disponibili in Italia dal NITp (6) mostrano un miglioramento della sopravvivenza del rene trapiantato che, al 1999, era ad 1 anno pari all'82% in CT e al 92% in LRT. I dati raccolti dal CNT pediatrico riportano nel quinquennio 1998-2002 (231 trapianti) una sopravvivenza dell'organo del 92.6% e dell'89.4% rispettivamente ad 1 anno e a 3 anni.

I risultati nel trapianto dei bambini molto piccoli <1 anno sono molto migliorati negli anni, passando da una sopravvivenza del paziente dell'88% in LRT e del 78% in CT nel



**Fig. 2 - Sopravvivenza a 1 anno (barra scura) e a 5 anni (barra chiara) di trapianto di rene pediatrico da donatore cadavere suddivisa per fasce d'età (2003, Annual Report OPTN/SRTR).**

periodo 1990-1995 al 96% e 94% rispettivamente nel periodo 1996-2000. La sopravvivenza del rene trapiantato è ora a favore dei bambini < 10 anni che hanno la migliore emivita del rene trapiantato, soprattutto quando utilizzano reni di taglia adulta. Inoltre, quelli che hanno il rene funzionante a un anno, mostrano una prognosi a lungo termine migliore degli altri di età maggiore. Questi risultati sono indubbiamente attribuibili a miglioramenti della tecnica chirurgica, a una maggiore selezione di donatori (scartando quelli troppo piccoli), alla terapia immunosoppressiva ed anticoagulante con largo uso di eparina a basso peso molecolare e allo sviluppo di programmi di ricerca specifica per il trapianto pediatrico. Il miglioramento generale della trapiantologia pediatrica è attestato dalla minima necessità di dialisi nel post trapianto (12% in USA) rispetto agli adulti (24%).

Al contrario, le analisi più recenti indicano che i risultati peggiori in età pediatrica sono quelli sugli adolescenti, in cui il problema della scarsa compliance interferisce gravemente con i risultati attesi (31). In riceventi di 11-17 anni la sopravvivenza a 5 anni è molto minore non solo dei bambini più piccoli, ma anche degli adulti, eccetto di quelli di età molto avanzata > 65 anni. I riceventi adolescenti hanno in genere un'eccellente sopravvivenza a breve termine (3 mesi-1 anno), ma mostrano una impressionante caduta fra 3 e 5 anni. Le ragioni di questi risultati sconcertanti non sono note, e sembra anche possibile che non siano del tutto attribuibili alla sola non-compliance. Possono essere in causa anche una inaspettata frequenza di trombosi vascolari e la perdita del rene per recidiva di malattia (quale la glomerulosclerosi focale). In ogni caso al momento questo è il gruppo a più alto rischio di perdita di rene trapiantato.

## Test di verifica

**2) Qual è la sopravvivenza attesa del rene da donatore cadavere trapiantato in età pediatrica (bambini 6-10 anni) a 5 anni di follow-up?**

a. 27%

**TABELLA III - CAUSE DI PERDITA DEL RENE PEDIATRICO TRAPIANTATO (North Am Coop Study) 1987-1999 = 6534 Tx pediatrici**

	%
Non funzione primaria	3
Trombosi vascolare	13
Problemi tecnici	2
Rigetto iperacuto	1
Rigetto acuto accelerato	3
Rigetto acuto	16
Rigetto cronico	31
Recidiva malattia di base	6
Morte con rene funzionante	10
Altro	15

(Ped Transplant 2001; 5: 215-31)

- b. 37%
- c. 47%
- d. 57%
- e. 77%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

### Cause di perdita di funzione del rene trapiantato nel bambino

Le cause di perdita del rene trapiantato nel bambino sono molteplici, di natura immunologica e non (Tab. III). Il rigetto dell'organo trapiantato, nelle sue diverse espressioni, è certamente la causa più importante di perdita dell'organo, nelle casistiche USA ed europee, responsabile nel 50-60% dei casi, anche se gli attuali farmaci ne hanno ridotto l'incidenza.

Significativamente ridotta, grazie alla nuova farmacologia del trapianto, l'incidenza di RA, rimane elevata la frequenza di rigetto cronico e CAN che rappresenta, come per il trapianto del rene nell'adulto, la causa più importante di perdita del trapianto nel lungo termine, responsabile del 32% delle perdite di funzione definitiva.

Altre cause di perdita del rene trapiantato non di natura immunologica sono rappresentate dalla trombosi vascolare, responsabile del 13% di perdita di funzione nel Registro USA, per la quale, come discusso precedentemente, corre un rischio particolare il ricevente al di sotto dei 3 anni di età e ancora di più se il donatore è di piccola taglia. All'analisi multivariata i fattori che aumentano il rischio di trombosi sono molteplici e comprendono il trattamento con dialisi peritoneale precedente, un secondo trapianto, un donatore < 6 anni di età, > 24 ore di ischemia fredda, età del ricevente < 2 anni.

Importante causa di perdita del rene trapiantato nel bambino è inoltre la recidiva della malattia di base: in particolare le glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS), la glomerulonefrite membrano-proliferativa (GNMP), e l'iperossaluria primitiva (32, 33).

La recidiva di GSFS nel rene trapiantato è sicuramente il problema più grave in Nefrologia Pediatrica. È segnalato in vari Registri che l'incidenza di GSFS aumenta ogni anno, e sia la più comune causa acquisita di malattia uremizzante che conduca alla necessità di dialisi e trapianto. È particolarmente frequente ed aggressiva nei bambini afro-americani. La frequenza di recidiva è segnalata nel 14-50% e aumenta fino all'80-100% dei casi nel secondo trapianto di rene quando il primo è perso per recidiva di GSFS. Particolarmente a rischio i casi con storia molto breve di malattia prima dell'ingresso in dialisi o i bambini con fattore permeabilizzante sierico positivo (32). Anche aspetti istologici di proliferazione diffusa mesangiale associata alle tipiche lesioni della GSFS sono state correlate con maggiore frequenza di recidiva nel rene trapiantato. È discusso il ruolo di una donazione da parente, segnalata anche dalla constatazione che non esistono i comuni vantaggi di LRT rispetto a CT in casistiche di GSFS trapiantate in età pediatrica. La perdita per recidiva di GSFS del rene trapiantato è mediamente in un terzo dei casi, ma ancora peggiore è l'esito della recidiva negli adolescenti e non è chiaro se in questo peggiore andamento giochi un ruolo la non compliance che si verifica più frequentemente in soggetti portatori di trapianto di rene di questa fascia di età. Nessuna delle terapie proposte ha un consenso generale. I tentativi di maggior successo sono la plasmferesi (5-13 trattamenti iniziati non appena si riscontra la recidiva, con sedute giornaliere per 3 giorni, poi a di alterni fino a riduzione della proteinuria a < 0.5 g/die) con risultati rilevati entro 5-27 giorni. Un affinamento della plasmferesi è rappresentato dall'adsorbimento di plasma su colonna di Proteina A-Sefarosio (32) capace di legare selettivamente una frazione plasmatica dotata di attività permeabilizzante su glomeruli isolati. Un altro approccio è la somministrazione di alte dosi di CSA, con infusione e.v. di 3 mg/kg/die dal momento del riscontro di proteinuria fino a remissione o per 3 settimane e poi proseguendo *per os* per mantenere trough level a 200-300 ng/mL. Una remissione è stata ottenuta con questo protocollo in 14/17 bambini entro 28 giorni, durata al follow-up a lungo termine con mantenimento di una buona funzionalità renale. È ipotizzato che queste alte dosi di CSA possano superare il mancato effetto farmacologico di CSA in condizioni di dislipemia come quelle da SN in corso di recidiva di GSFS. La combinazione di CSA ad alte dosi e plasmferesi sembrerebbe essere la più efficiente. Anche l'associazione di Ciclofosfamide 2 mg/kg per 2 mesi ha fornito alcuni risultati favorevoli. Il TAC invece non ha effetto in queste condizioni.

La GN membrano-proliferativa può recidivare nel 30% dei bambini con perdita di funzione del rene trapiantato in



un terzo dei casi (33). Particolarmente frequente è la recidiva della forma a depositi densi (GNMP tipo 2), che recidiva nell'88% dei casi. Frequente è la recidiva della sindrome emolitico-uremica (SEU) atipica, non correlata con infezione intestinale da verotossina, ma indotta da mutazioni dei geni che codificano per il fattore H del complemento, con perdita di un inattivatore naturale, o per la proteasi che modella il fattore di Von Willebrand (ADAMST).

Più discussa è l'aumentata frequenza di recidiva in reni trapiantati in bambini con Lupus sistemico o con nefrite a depositi IgA o secondaria a sindrome di Schoenlein-Henoch. In particolare quest'ultima condizione sembra prona alla recidiva, spesso solo renale, senza manifestazioni sistemiche. Per l'iperossaluria primitiva, poiché il difetto metabolico consiste in una mancata funzione di un enzima prodotto nel fegato, è stato proposto il trapianto combinato fegato-rene che ha dato ottimi risultati, mentre il trapianto isolato di rene è soggetto a recidiva di ossalosi nel 90% dei casi con frequente perdita di funzione del rene.

Infine negli adolescenti l'organo può essere perso per la scarsa "compliance" all'assunzione regolare dei farmaci e su questo punto è molto importante il ruolo del Nefrologo dell'Adulto che talora riceve questo soggetto già trapiantato e può non essere a conoscenza della severità del problema nell'età adolescenziale. Gli adolescenti hanno la più bassa sopravvivenza di rene a lungo termine sia nella casistica dei LRT che in quella dei CT, inoltre hanno la minore percentuale di ripresa funzionale completa dopo il trattamento di un episodio di RA. Anche la recidiva di malattia originaria ha un andamento peggiore nell'adolescente rispetto al bambino più piccolo. Molti fattori contribuiscono a scarsa compliance, ma certamente da un lato la constatazione che i farmaci peggiorano l'aspetto fisico del ragazzo trapiantato e dall'altro lo sconforto di un post-trapianto costellato di problemi più o meno gravi, sono le motivazioni prevalenti. Tutti gli specialisti del campo concordano che il miglioramento dei risultati in questa coorte di pazienti rappresenta l'obiettivo dei prossimi anni.

## Test di verifica

### 3) Quale approccio terapeutico è meglio adottare in bambini con recidiva di GSFS nel rene trapiantato qual è il rischio di recidiva?

- Prednisone 2 mg/kg (max 60 mg) per 2 mesi
- Tacrolimus
- ACE inibitore
- Plasmaferesi + ciclofosfamide/ciclosporina e.v.
- Boli di steroidi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

**TABELLA IV - MORBILITÀ DEI PAZIENTI TRAPIANTATI**

	%
Infezioni batteriche	13
Infezioni virali	16
Ipertensione	50 al 1° anno, 75 a 3 anni
Linfomi	2
Neoplasie	2
Post-transplant-lymphoproliferative disorders (PTLD)	2

## Morbilità del bambino trapiantato

La morbilità del bambino trapiantato rispecchia sotto molti profili quella dell'adulto di rene trapiantato (Tab. IV) con infezioni batteriche e virali al primo posto, tanto più importanti quanto più la terapia immunosoppressiva si fa efficiente. Il vero target della nuova terapia è infatti di ridurre le infezioni e soprattutto quelle da CME ed HBV, quest'ultime correlate con la PTLD e con il rischio di neoplasie. La PTLD si manifesta fino al 4.5% dei trapianti di rene pediatrici ed il RR è 4 volte quello della popolazione trapiantata di rene adulta (34). In un'indagine pediatrica italiana del NITp le neoplasie rilevate nei bambini trapiantati di rene rappresentavano il 2.2% totale, per lo più PTLD (1.3%), ed inoltre carcinoma uroteliale, tumore di Wilm's, disgerminoma, glioma (16). Sempre più severo risulta, aumentando il follow-up dei bambini portatori di trapianto di rene, il rischio cardiovascolare (35), e situazioni a rischio possono essere rilevate da alterazioni significative dell'ecocardiogramma (36).

## La crescita

Uno dei risultati più importanti del trapianto pediatrico è l'effetto sulla crescita staturale. Innanzi tutto è migliorata la statura media dei bambini al momento del trapianto per il miglioramento complessivo della terapia di appoggio della insufficienza renale terminale nel bambino, con correzione dell'anemia, della osteodistrofia uremica e con l'adozione di supplementi calorici per nutrizione enterale notturna quando l'apporto spontaneo è inadeguato ed infine per l'uso pre-trapianto di ormone ricombinante della crescita quando necessario. L'accrescimento del bambino migliora dopo il trapianto, ma non nel primo anno in cui la terapia corticosteroidica penalizza la ripresa della crescita. Successivamente, la ripresa di una buona funzione renale, il miglioramento dell'osteodistrofia uremica, la correzione dell'acidosi e dell'anemia concorrono a un buon guadagno sul precedente ritardo di crescita (37). Negli anni successi-

vi al primo e soprattutto se si riesce ad adottare protocolli che utilizzino scarse dosi o sospensione di steroidi, la crescita riprende abbastanza bene. La crescita dopo trapianto è tanto migliore quando il bambino è piccolo (< 5 anni), mentre rimane poco soddisfacente nell'adolescente. Confrontando infatti i dati nei bambini trapiantati prima dell'inizio della pubertà con quelli trapiantati successivamente, la velocità di crescita aumentava nei primi da 4.9 a 8 cm/anno, risultando un aumento della statura finale di 0.8 deviazioni standard dalla media (SD) entro i due anni successivi al trapianto. Anche se il picco di velocità di crescita alla pubertà è significativamente maggiore che nei bambini normali, il guadagno staturale alla pubertà è complessivamente minore del 20% per una durata minore dello scatto puberale. La statura finale è migliorata di 1.3 SD nei bambini che sono trapiantati prima della pubertà e di soli 0.7 nei ragazzi trapiantati durante la pubertà. Con l'attuale terapia di appoggio la statura finale dei soggetti che sono stati trapiantati in età pediatrica è nel 68% dei casi normale, compresa fra la media e -2SD della media. I risultati complessivamente sono discreti ma non ancora ottimali. È evidente che più il ragazzo è prossimo all'arresto di crescita più è difficile ottenere grandi miglioramenti.

Molto interesse è stato rivolto nell'ultimo decennio alla possibilità di migliorare la crescita nel bambino trapiantato utilizzando rhGH, l'ormone ricombinante della crescita. Questa terapia ha destato alcune apprensioni nella sua applicazione al bambino trapiantato, relative alla possibilità che l'uso di un fattore di crescita potesse indurre leucosi in una popolazione già a rischio per la terapia immunosoppressiva assunta e che potesse stimolare il RA. Entrambe queste ipotesi sfavorevoli non sono state confermate da studi clinici accurati, pertanto il rhGH può essere somministrato a bambini trapiantati. I risultati sono complessivamente abbastanza favorevoli, ma l'ampia variabilità individuale indica che è possibile che un bambino trattato con rhGH sospenda il trattamento al trapianto di rene e, dopo una mancata crescita nei mesi immediatamente successivi, riprenda una crescita soddisfacente anche senza rhGH (38, 39).

## Futuro del bambino trapiantato di rene

Un lavoro molto interessante prodotto dai Centri che per primi hanno avuto una consistente casistica di trapianto pediatrico (San Francisco e Parigi) ha riportato risultati di inserimento nella vita lavorativa e sociale molto positivi di 296 soggetti che avevano ricevuto un trapianto di rene in età pediatrica 25 anni prima (40). I risultati disegnavano un panorama di risultati buoni: il 53% aveva un lavoro a tempo pieno, solo il 19% non aveva lavoro. La vita familiare non era tanto diversa da quella della media: il 39% era sposato o divorziato, il 18% aveva figli. L'84% erano indipendente nella loro vita sociale e l'89% si riteneva soddisfatto. Il motivo di insoddisfazione per un terzo di casi era una sta-

tura non ottimale (ma si tratta di casi in uremia cronica in epoca pre-ormone della crescita, pre-eritropoietina, e OH<sub>3</sub> VitD). Il trapianto di rene pediatrico obbliga a una terapia attenta e a controlli scrupolosi: è però l'unico modo di riabilitare totalmente un bambino con malattia cronica di rene. E i risultati sono molto positivi e potranno in tempo brevi diventare ancora più favorevoli.

## Riassunto

Indicazioni, procedure, complicanze, farmacocinetica ed esito del trapianto di rene sono diversi nei bambini rispetto agli adulti. In Italia i soggetti < 18 anni afferiscono ad una lista unica nazionale di donatori < 15 anni ed il tempo di attesa è ridotto a < 12 mesi nel 71% dei casi. Il rischio di trombosi renale limita l'utilizzo di donatori < 2 anni ed il trapianto di bambini < 1 anno. Il 20% dei bambini trapiantati ha < 5 anni. In Italia il trapianto da vivente (LRT) è effettuato nel 7%, in USA è molto più comune (57%) e spesso "pre-emptive" prima dell'ingresso in dialisi (24%). La terapia tende ad un uso minimo e/o di breve durata degli steroidi, ottimizzando l'induzione con inibitori di IL-2R e utilizzando tacrolimus o micofenolato o sirolimus. La sopravvivenza del bambino trapiantato è migliore di quella dell'adulto (94-98% a 5 anni). Infezioni, malattie cardiovascolari e neoplasie rappresentano il 34%, 15% e 12% rispettivamente delle cause di morte a 10 anni: è in aumento la morbilità per infezioni e per malattia linfoproliferativa. I rigetti acuti si sono ridotti dal 70% nel 1987 al 31% nel 2002 nei trapianti da cadavere (CT) e la sopravvivenza renale a 3 anni è parallelamente aumentata dal 50% nel 1985 all'82%. Negli adolescenti (11-17 anni) la sopravvivenza renale è minore di quella dei bambini più piccoli e degli adulti < 65 anni. Le cause di perdita di rene sono nefropatia cronica (32%), trombosi renale (13%) e recidiva di nefropatia (glomerulosclerosi focale fino al 50%, GN membranoso-proliferativa 30%, iperossaluria 90% se in trapianto non combinato rene-fegato). La crescita migliora dopo il trapianto soprattutto nel bambino piccolo, mentre rimane poco soddisfacente nell'adolescente. I risultati complessivi indicano che il trapianto di rene in età pediatrica è molto migliorato e che potrà offrire nel tempo risultati ancora più favorevoli.

Indirizzo degli Autori:  
Prof.ssa Rosanna Coppo  
Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Ospedale Regina Margherita  
Piazza Polonia, 94  
10127 Torino  
e-mail: nefrologia@oirmsantanna.piemonte.it

## Bibliografia

1. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, et al. The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 1999; 3 (2): 152-67.
2. McDonald R, Ho PL, Stablein DM, et al. Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2001; 1 (1): 55-60.
3. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2003; 7 (4): 321-35.
4. Sirchia G, Poli F, Cardillo M, et al. Cadaver kidney allocation in the North Italy transplant program on the eve of the new millennium. *Clin Transpl* 1998; 1: 133-45.
5. Sirchia G, Mascaretti L, Poli F, Scalomogna M, Pappaletta M, Pizzi C. Cadaver kidney transplantation in the North Italy transplant program in the nineties. *Clin Transpl* 1995; 1: 241-54.
6. Cardillo M, Poli F, Barraco F, et al. Renal transplantation. Strategies to prevent organ rejection -- the role of an inter-regional reference center. *Contrib Nephrol* 2005; 146: 1-10. Review.
7. Magee JC, Bucuvalas JC, Douglas G, et al. Pediatric transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 9): S54-71.
8. McDonald RA, Smith JM, Stablein D, et al. Pre-transplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: a NAPRTCS report. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (3): 204-8.
9. Drukker A. Renal transplantation and long-term graft survival for all children and adolescents with end-stage renal failure. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (4): 313-6.
10. Lewy JE. Treatment of children in the U.S. with end-stage renal disease (ESRD). *Med Arh* 2001; 55 (4): 201-2.
11. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, et al. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (8): 796- 804. Epub 2003 Jun 14.
12. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (10): 2618-22.
13. Neu AM, Ho PL, McDonald RA, et al. Chronic dialysis in children and adolescents. The 2001 NAPRTCS Annual Report. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (8): 656-63. Epub 2002 Jun 21.
14. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 2001; 72 (5): 973-8.
15. Khwaja K, Humar A, Najarian JS. Kidney transplants for children under 1 year of age -- a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (3): 163-7.
16. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, et al. Dutch cohort study. Long-term follow-up of renal transplantation in children: a Dutch cohort study. *Transplantation* 2004; 15: 78 (3): 453-60.
17. Johnson RJ, Belger MA, Briggs JD, Fuggle SV, Morris PJ. UK Transplant Kidney and Pancreas Advisory Group. Renal transplantation in the UK and Republic of Ireland. *Clin Transpl* 2000; 1: 105-13.
18. Warady BA. Should the DOQI adequacy guidelines be used to standardize peritoneal dialysis in children? *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl 3): S174-8.
19. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (10): 1055-62. Epub 2003 Jul 23.
20. Tejani A, Ho PL, Emmett L, et al. Reduction in acute rejection decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2002; 2 (2): 142-7.
21. Neu AM, Ho PL, Fine RN, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (3): 217-22.
22. Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (4): 386-93.
23. Pape L, Ehrlich JH, Offner G. Advantages of cyclosporin A using 2-h levels in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (9): 1035-8. Epub 2004 Jul 10.
24. Dharnidharka VR, Douglas VK, Hunger SP, et al. Hodgkin's lymphoma after post-transplant lymphoproliferative disease in a renal transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (1): 87-90.
25. Pape L, Ehrlich JH, Offner G, et al. Long-term follow-up of pediatric transplant recipients: mycophenolic acid trough levels are not a good indicator for long-term graft function. *Clin Transplant* 2004; 18 (5): 576-9.
26. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. *De novo* kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4 (11): 1776-85.
27. Lai WJ, Chiang YJ, Chen Y, Chu SH. Is sirolimus a safe alternative to reduce or eliminate calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy in kidney transplantation? *Transplant Proc* 2004; 36 (7): 2056-7.
28. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2004; 4 (3): 384-9.
29. Gipson DS, Ferris ME. A measure of success in kidney transplantations. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (2): 104-5.
30. Pape L, Offner G, Ehrlich JH, et al. Renal allograft function in matched pediatric and adult recipient pairs of the same donor. *Transplantation* 2004; 77 (8): 1191-4.
31. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (6): 493-9.
32. Baum MA, Ho M, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (6): 488-92.
33. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (2): 113-9.
34. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder-literature review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 369-77.
35. Nocera A, Ghio L, Dall'Amico R, et al. *De novo* cancers in paediatric renal transplant recipients: a multicentre analysis within the North Italy Transplant programme (NITp), Italy. *Eur J Cancer* 2000; 36 (1): 80-6.
36. Matteucci MC, Giordano U, Calzolari A, Turchetta A, Santilli A, Rizzoni G. Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1566-70.
37. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (4): 357-61.
38. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002; 62 (2): 688-96.
39. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (6): 426-40.
40. Bartosh SM, Leverson G, Robillard D, Sollinger HW. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation* 2003; 76 (8): 1195-200.