



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά

Γεωργάκη Βαία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Πρίντζα Νικολέτα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Νεφρολογίας, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Title: Kidney transplantation in children

Georgaki Vaia

Examination Committee:

- Printza Nikoleta, Associate Professor of Pediatrics – Pediatric Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly

Larisa, January, 2024

Περίληψη

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η προτιμώμενη θεραπεία για παιδιά με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Οι πιο κοινές ενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά είναι οι ανωμαλίες ανάπτυξης των νεφρών, η αποφρακτική ουροπάθεια και η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζώντα δότη πραγματοποιούνται συχνά προληπτικά και προσφέρουν εξαιρετική λειτουργία μοσχεύματος. Παράλληλα, οι αλλαγές της πολιτικής στην κατανομή νεφρών από αποβιώσαντες δότες έχουν αυξήσει το ποσοστό των μεταμοσχεύσεων σε παιδιατρικούς λήπτες. Η επαρκής προ – μεταμοσχευτική επεξεργασία, σε συνδυασμό με αξιολόγηση των ουρολογικών ανωμαλιών είναι επιτακτική ανάγκη για την επίτευξη καλών αποτελεσμάτων. Πρόσθετα, βελτιώσεις στις επαγωγικές θεραπείες και στις θεραπείες διατήρησης της ανοσοκαταστολής έχουν συμβάλει στην σταδιακή βελτίωση των εκβάσεων. Οι μοναδικές προκλήσεις σε παιδιατρικούς λήπτες περιλαμβάνουν την αυξημένη θρόμβωση του μοσχεύματος, την καθυστερημένη αύξηση και την ανώμαλη ανάπτυξη που σχετίζεται με την ανοσοκαταστολή, την αυξημένη απόρριψη του μοσχεύματος λόγω μη – συμμόρφωσης, την αυξημένη ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις και την μετά – μεταμοσχευτική κακοήθεια. Η παρούσα εργασία εστιάζει στις τρέχουσες πρακτικές και αποτελέσματα στην μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά. Επίσης εξετάζονται οι ενδείξεις – αντενδείξεις για μεταμόσχευση, η διαδικασία αξιολόγησης, ορισμένες βασικές χειρουργικές και ανοσολογικές εκτιμήσεις και ζητήματα, οι παράγοντες κινδύνου για δυσλειτουργία του μοσχεύματος, καθώς και η διαχείριση των παιδιών μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Λέξεις – κλειδιά: μεταμόσχευση νεφρού, παιδιατρικοί ασθενείς, νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αλλομόσχευμα, δότες οργάνων, ανοσοκαταστολή

Abstract

Kidney transplantation is the preferred treatment for children with end-stage renal disease. The most common indications for kidney transplantation in children are developmental abnormalities of the kidneys, obstructive uropathy, and focal segmental glomerulosclerosis. Living donor kidney transplants are often performed prophylactically and offer excellent graft function. At the same time, policy changes in the allocation of kidneys from deceased donors have increased the proportion of transplants to pediatric recipients. Adequate pre-transplant treatment, combined with evaluation of urological abnormalities is imperative to achieve good results. Additionally, improvements in induction therapies and immunosuppressive maintenance therapies have contributed to incremental improvements in outcomes. Unique challenges in pediatric recipients include increased graft thrombosis, delayed growth and abnormal growth associated with immunosuppression, increased graft rejection due to non-compliance, increased susceptibility to opportunistic infections, and post-transplant malignancy. This paper focuses on current practices and outcomes in renal transplantation in children. Also discussed are the indications – contraindications for transplantation, the evaluation process, some key surgical and immunological considerations and issues, risk factors for graft dysfunction, and the management of children after kidney transplantation.

Key words: kidney transplantation, pediatric patients, end-stage renal disease, allograft, organ donors, immunosuppression

Πίνακας συντομογραφιών

ACEi	Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors
AHG	Anti – Human Globulin
aHUS	atypical Hemolytic Uremic Syndrome
ASK	Adult – Sized Kidney
AST	American Society of Transplantation
ATG	Anti – Thymoglobulin
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
CI	Confidence Interval
CIC	Clear Intermittent Catheterization
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin Inhibitor
CNS	Congenital Nephrotic Syndrome
DSA	Donor Specific Antibody
EBV	Epstein Barr Virus
ESRD	End – Stage Renal Disease
FCXM	Flow Cytometric Crossmatch
FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
GFR	Glomerular Filtration Rate
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
Hib	<i>Haemophilus influenza</i> β
HIB	Hemophilus Influenza type B
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Human Papillomavirus
IL – 2	Interleukin – 2
IPV	Inactivated Polio Vaccine
IVC	Inferior Vena Cava

IVIG	Intravenous Immunoglobulin
KT	Kidney Transplantation
LUTD	Lower Urinary Tract Dysfunction
MBD	Mineral Bone Disease
MFI	Median Fluorescent Intensity
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
NSAIDs	Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV13	13 – valent Pneumococcal Conjugate Vaccine
PD	Peritoneal Dialysis
PRA	Panel Reactive Antibody
PTLD	Post – Transplant Lymphoproliferative Diseases
RR	Relative Risk
RRT	Renal Replacement Therapy
SMX	Sulfamethoxazole
Td	Tetanus and diphtheria
TDP	Tetanus, Diphtheria, Pertussis
TMP	Trimethoprim
USS	Ultrasound Scan
UTIs	Urinary Tract Infections
VZIG	Varicella – Zoster Immune Globulin
ΗΠΑ	Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Συνήθεις αιτίες νεφρικής νόσου τελικού – σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό (NAPRTCS, 2010)	3
Πίνακας 2: Ενδείξεις για προμεταμοσχευτική νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού (Sharma et al., 2013)	16
Πίνακας 4: Περίληψη βασικών τεχνικών συμβουλών για την εμφύτευση αλλομοσχεύματος σε παιδιά (Gunawardena et al., 2021).....	24
Πίνακας 5: Κοινώς χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη γενική πρακτική, τα οποία αλληλεπιδρούν με αναστολείς καλσινευρίνης (Gaston, 2001)	36
Πίνακας 6: Εμβόλια που θεωρούνται ασφαλή μετά την μεταμόσχευση νεφρού (Danzinger – Isakov, Kumar and AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009)	42

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract	v
Πίνακας συντομογραφιών	vi
Κατάλογος Πινάκων	viii
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1: Μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά	2
1.1 Νεφρική νόσος τελικού – σταδίου σε παιδιά	2
1.2 Αντενδείξεις για μεταμόσχευση.....	4
1.3 Προετοιμασία μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά	4
1.3.1 Γενική αξιολόγηση.....	4
1.3.2 Ανοσολογική αξιολόγηση	6
1.3.3 Πηγές δοτών	7
1.3.4 Ουρολογικές πολυπλοκότητες	9
1.4 Ανοσοκατασταλτική θεραπεία	10
1.4.1 Επαγωγική θεραπεία ανοσοκαταστολής.....	10
1.4.2 Ανοσοκαταστολή συντήρησης.....	12
1.4.3 Ανοσοκαταστολή χωρίς στεροειδή.....	14
1.5 Προμεταμοσχευτική αξιολόγηση του λήπτη	15
1.6 Χειρουργική διαδικασία	16
1.7 Χειρουργικά ζητήματα.....	17
1.7.1 Ενδείξεις και χρόνος νεφρεκτομής ιθαγενούς νεφρού	17
1.7.2 Συγγενείς ανωμαλίες νεφρών και ουροποιητικού συστήματος – Προεγχειρητική αξιολόγηση και διαχείριση.....	19
1.7.3 Αποτελέσματα μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά σε υπόβαθρο CAKUT	22
1.7.4 Χειρουργικά ζητήματα μεταμόσχευσης	22
1.7.5 Πρόληψη θρόμβωσης του αλλομοσχεύματος.....	24
1.8 Συνδυασμός μεταμόσχευσης νεφρού και ήπατος	25
1.9 Παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση.....	26
1.9.1 Θρόμβωση	26
1.9.2 Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος.....	27
1.9.3 Απόρριψη αλλομοσχεύματος.....	28
1.9.4 Λοίμωξη.....	29
1.9.5 Υποτροπιάζουσα νόσος μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά	31
1.9.6 Κακοήθεια	32

1.9.7 Ουρολογικές επιπλοκές	32
Κεφάλαιο 2: Διαχείριση παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού	34
2.1 Ζητήματα υγείας – φροντίδας	34
2.1.1 Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με ανοσοκατασταλτικές θεραπείες	34
2.1.2 Πυρετός σε παιδιά με αλλομόσχευμα νεφρού	37
2.2 Αντιμετώπιση λοιμώξεων σε λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού	37
2.2.1 Βακτηριακές λοιμώξεις	37
2.2.2 Πνευμονία από πνευμονοκύστη.....	38
2.2.3 Ιογενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με ανοσοκαταστολή.....	38
2.2.4 Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό.....	39
2.2.5 Λοιμώξεις από τον ιό Epstein barr.....	39
2.2.6 Λοίμωξη από ιό πολυώματος.....	40
2.2.7 Ιογενείς λοιμώξεις που αποκτώνται στην κοινότητα	40
2.3 Πυρετός και απόρριψη.....	40
2.4 Εμβολιασμοί.....	41
2.4.1 Ειδικές εκτιμήσεις για εμβολιασμούς σε λήπτες αλλομοσχεύματος.....	43
2.4.2 Ειδικές εκτιμήσεις για εμβολιασμούς σε μέλη της οικογένειας ληπτών αλλομοσχεύματος.....	43
2.5 Καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές	43
2.6 Γαστρεντερικά προβλήματα	44
2.7 Διατροφικά ζητήματα	45
2.8 Ψυχοκοινωνική ανάπτυξη	45
2.9 Ποιότητα ζωής	46
2.10 Μη – συμμόρφωση.....	46
2.11 Άλλα θέματα αισθητικής.....	47
2.12 Ζητήματα καθημερινών δραστηριοτήτων	47
Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	49
Βιβλιογραφία	50

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής για παιδιά με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου, δεδομένου ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, βελτιώνει τη διατροφή, την ανάπτυξη και την ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τη χρόνια αιμοκάθαρση. Πολλές πρόοδοι έχουν σημειωθεί από την πρώτη επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού που πραγματοποιήθηκε σε πανομοιότυπα δίδυμα τον Δεκέμβριο του 1954. Η επιτυχημένη μεταμόσχευση έχει δημιουργήσει νέες προκλήσεις και, ως εκ τούτου, απαιτείται η επίτευξη περαιτέρω προόδου σε αυτόν τον τομέα. Τα παιδιά έρχονται αντιμέτωπα με μοναδικές προκλήσεις λόγω του μικρού μεγέθους, του ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος, της ευπάθειας σε λοιμώξεις και των προβλημάτων της ουροδόχου κύστης λόγω συγγενών ανωμαλιών των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος, μεταξύ άλλων. Επιπλέον, η επίδραση της αλλαγής των παραμέτρων ανάπτυξης, το ορμονικό περιβάλλον, ο μεταβολισμός, η ψυχοκοινωνική ανάπτυξη και η συμπεριφορική ανάπτυξη κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή σε παιδιά με μεταμόσχευση νεφρού δεν έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς, δεδομένου ότι πολλά μικρά παιδιά με επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού αναπτύσσουν αποτυχία του αλλομοσχεύματος μόλις φτάσουν στην εφηβεία. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων θα βοηθούσε στη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης του μοσχεύματος. Η παρούσα εργασία εστιάζει στις τρέχουσες πρακτικές και αποτελέσματα στην μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά. Επίσης εξετάζονται οι ενδείξεις – αντενδείξεις για μεταμόσχευση, η διαδικασία αξιολόγησης, ορισμένες βασικές χειρουργικές και ανοσολογικές εκτιμήσεις και ζητήματα, οι παράγοντες κινδύνου για δυσλειτουργία του μοσχεύματος, καθώς και η διαχείριση των παιδιών μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Κεφάλαιο 1: Μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά

Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (End – Stage Kidney Disease, ESKD) απαιτούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT). Υπάρχουν τρεις τρόποι· η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού (Kidney Transplantation, KT). Μεταξύ αυτών, η μεταμόσχευση νεφρού είναι η καλύτερη επιλογή αφού μπορεί να επιτευχθεί σχεδόν φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR), επαρκής ισορροπία υγρών και αυτόνομη ενδοκρινική λειτουργία του νεφρού (Fine, 1985). Στα παιδιά, η φυσιολογική ανάπτυξη και η βελτίωση της ανάπτυξης είναι δυνατή με επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού (Fine, 2002), σε συνδυασμό με καλύτερες σχολικές επιδόσεις (Mendley and Zelko, 1999). Επομένως, η επιτυχία της μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι κοινός στόχος για τους παιδονεφρολόγους (Moudgil et al., 2011).

1.1 Νεφρική νόσος τελικού – σταδίου σε παιδιά

Η συχνότητα εμφάνισης της ESRD στις ΗΠΑ αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία· δηλαδή 14 ανά εκατομμύριο πληθυσμού για ηλικίες 0 – 19 ετών, 115 για ηλικίες 20 – 44 ετών, 606 για ηλικίες 45 – 64 ετών, 1.435 για ηλικίες 65 – 74 ετών και 1686 για ηλικίες 75 ετών και άνω (US Renal Data System, 2009). Η αιτιολογία της ESRD στα παιδιά είναι η μεγαλύτερη συχνότητα ανωμαλιών της νεφρικής ανάπτυξης, οι οποίες περιλαμβάνουν απλαστικούς, υποπλαστικούς και δυσπλαστικούς νεφρούς, αποφρακτικές ουροπάθειες, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, νεφροπάθεια παλινδρόμησης και πολυκυστική νόσος των νεφρών (Πίνακας 1) (NAPRTCS, 2010). Οι πιο συχνές αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικες, όπως για παράδειγμα η σπειραματική νόσος, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, είναι σπάνιες στα παιδιά (Sharma et al., 2013).

Τόσο η αιμοκάθαρση όσο και η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιούνται ως θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης σε παιδιά με ESRD. Η αιμοκάθαρση είναι προκλητική σε μικρότερα παιδιά λόγω δυσκολιών με την αγγειακή πρόσβαση και τους χαμηλούς όγκους κυκλοφορίας. Διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν ότι, σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση επιτρέπει την καλύτερη αύξηση και ανάπτυξη και τη βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ενώ παράλληλα είναι οικονομικά πιο αποδοτική (US Renal Data System, 2009). Στοιχεία από τις North American

Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) αναφέρουν υψηλότερο ποσοστό παιδιών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση (39%) σε σύγκριση με παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (29%). Επιπλέον, η 5ετής επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού ήταν 91.7%, σε σύγκριση με το 78.6% σε παιδιά που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και το 80.6% σε παιδιά που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση (NAPRTCS, 2010). Λόγω των ανώτερων αποτελεσμάτων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, τα περισσότερα παιδιά με ESRD παραπέμπονται για μεταμόσχευση, σε αντίθεση με τους ενήλικες, που μόνο το 16% του πληθυσμού που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση παραπέμπεται για μεταμόσχευση νεφρού. Επιπρόσθετα, η πλειοψηφία των κέντρων μεταμόσχευσης προχωρούν σε μεταμόσχευση νεφρού παρουσία υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας, εάν υπάρχει διακοπή της ανάπτυξης. Η επιβίωση του μοσχεύματος σε περιπτώσεις προληπτικής μεταμόσχευσης νεφρού από αποβιώσαντα ή ζώντα δότη είναι ανώτερη από τις μεταμοσχεύσεις σε παιδιά που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση. Ως αποτέλεσμα της βελτιωμένης επιβίωσης του μοσχεύματος και των δυνητικών προβλημάτων με την αγγειακή πρόσβαση στην αιμοκάθαρση, η προληπτική μεταμόσχευση νεφρού στα παιδιά με ευνοϊκή ανάπτυξη σχεδιάζεται κοντά στην ώρα έναρξης της αιμοκάθαρσης (Sharma et al., 2013).

Πίνακας 1: Συνήθεις αιτίες νεφρικής νόσου τελικού – σταδίου στον παιδιατρικό πληθυσμό (NAPRTCS, 2010)

Αιτιολογία	%
Απλασία / υποπλασία / δυσπλασία	15.8
Αποφρακτική ουροπάθεια	15.3
Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	11.7
Νεφροπάθεια παλινδρόμησης	5.2
Πολυκυστική νόσος	3.0
Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα	3.2
Κυστική μυελώδης νόσος	2.7
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο	2.6
Σύνδρομο Prune Belly	2.5
Συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο	2.6
Οικογενής νεφρίτιδα	2.3
Κυστίτιση	2.1
Πυελο / διάμεση νεφρίτιδα	1.7

1.2 Αντενδείξεις για μεταμόσχευση

Το 2010, το μητρώο NAPRTCS ανέφερε 11.603 μεταμοσχεύσεις νεφρού σε 10.632 ασθενείς. Η μεταμόσχευση νεφρού εκτελούνταν περισσότερο σε περιπτώσεις απλαστικών, υποπλαστικών δυσπλαστικών νεφρών (15.8%), ακολουθούμενη από αποφρακτική ουροπάθεια (15.3%) και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (11.7%) (Πίνακας 1) (US Renal Data System, 2009). Οι απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού περιλάμβαναν ενεργές λοιμώξεις, πρόσφατη ή μη – ελεγχόμενη κακοήθεια, θετική λεμφοκυτταροτοξική διασταύρωση, προοδευτικές νευρολογικές διαταραχές και πολυοργανική ανεπάρκεια. Οι σχετικές αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού περιλαμβάνουν ιστορικό κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένου του όγκου του Wilms, λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (Hepatitis B Virus, HBV) ή C (Hepatitis C Virus, HCV), ηλικία μικρότερη των 6 μηνών, ασυμβατότητα ABO, σοβαρή νοητική υστέρηση και πιθανότητα μη – συμμόρφωσης (EBPG Expert Group on Renal Transplantation, 2002; Moudgil, 2012).

1.3 Προετοιμασία μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά

1.3.1 Γενική αξιολόγηση

Οι κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά και ενήλικες είναι οι εξής (Lee and Kang, 2021):

1. Αιτιολογία (επιλογή του δότη, συννοσηρότητα και κίνδυνος υποτροπής)
2. Αναγκαιότητα αύξησης και ανάπτυξης (χρόνος μεταμόσχευσης και δόση φαρμάκων)
3. Κατάσταση ανοσοποιητικού συστήματος (ευπάθεια σε κοινές λοιμώξεις)

Είναι απαραίτητο να ληφθεί ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του σωματικού βάρους και του αναστήματος του ασθενή, της παρουσίας υποκείμενων νοσημάτων, του ιστορικού εμβολιασμού, του οικογενειακού ιστορικού και της παρουσίας ψυχικής διαταραχής. Παράλληλα, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν φυσική εξέταση, εξετάσεις αίματος και ούρων για την αξιολόγηση συννοσηροτήτων συμπεριλαμβανομένων συγγενών ανωμαλιών, συστηματικών ασθενειών, μολυσματικών ασθενειών και κατάστασης καρδιαγγειακού

συστήματος. Επιπλέον, πριν από την μεταμόσχευση νεφρού, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προβλήματα που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, όπως αναιμία, οξέωση, μεταβολική νόσος των οστών, υπέρταση και καθυστερημένη ανάπτυξη (Lee and Kang, 2021).

Κατά την προετοιμασία της μεταμόσχευσης νεφρού, θα πρέπει να ελεγχθεί το ιστορικό εμβολιασμού και θα πρέπει να πραγματοποιηθούν, εκ των προτέρων, οι απαραίτητοι εμβολιασμοί, όπως το εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς, του *Haemophilus influenza* β (Hib), του ιού της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus, HBV) και του ιού της γρίπης. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν είναι ασφαλή σε ασθενείς με χρόνια ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση, επομένως είναι απαραίτητος ο εμβολιασμός πριν από τη μεταμόσχευση (Dulek, de St Maurice and Halasa, 2018). Ουρολογικές ανωμαλίες όπως υψηλού – βαθμού κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ή νευρογενής κύστη μπορεί να χρειαστούν χειρουργική επέμβαση πριν από τη μεταμόσχευση για τη βελτίωση της έκβασης του αλλομοσχεύματος (Lee and Kang, 2021).

Το μικρό μέγεθος των παιδιών μπορεί να εμποδίσει την ίδια την χειρουργική επέμβαση. Επομένως, τα περισσότερα παιδιατρικά κέντρα μεταμόσχευσης αναμένουν έως ότου οι ασθενείς να ζυγίσουν περισσότερο από 10 κιλά. Σε μικρά παιδιά, η βελτίωση της χειρουργικής μεθόδου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση του αλλομοσχεύματος (Vitola et al., 2013). Επίσης, πριν από τη μεταμόσχευση θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πιθανές άλλες συννοσηρότητες, όπως απειλητικές για τη ζωή συγγενείς ανωμαλίες, συγγενείς ανωμαλίες που μειώνουν την ποιότητα ζωής ή χρόνιες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του HBV ή του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV). Παλαιότερα, η λοίμωξη από HBV αποτελούσε αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού λόγω της πιθανής επανενεργοποίησης του ιού με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών και την επακόλουθη ηπατική βλάβη. Ωστόσο, με την ανάπτυξη σχετιζόμενων αντιικών παραγόντων, η λοίμωξη από HBV δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη. Η θετικότητα στον HIV επίσης δεν αποτελεί πλέον απόλυτη αντένδειξη της μεταμόσχευσης νεφρού· εντούτοις η έκβαση της μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά με λοίμωξη HIV είναι περιορισμένη (Shroff et al., 2014). Τέλος, σε σοβαρές μορφές νοητικής υστέρησης, η Αμερικανική Ένωση Ιατρών Μεταμοσχεύσεων (American Association of Transplant Physicians), το 1995, εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες δεν θεωρούν τη γνωστική έκπτωση ως αντένδειξη της μεταμόσχευσης νεφρού (Kasiske et al., 1995).

1.3.2 Ανοσολογική αξιολόγηση

Η ανοσολογική αξιολόγηση πριν και μετά τη μεταμόσχευση είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος. Η ανοσολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει κυρίως την εκτίμηση του τύπου της ομάδας αίματος ABO, του τύπου του συμπλέγματος ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human Leukocyte Antigen, HLA) και τη διασταυρούμενη ιστοσυμβατότητα. Παλαιότερα, η συμβατότητα του τύπου της ομάδας αίματος ABO υπαγόρευσε την επιλογή του κύριου δότη, αλλά πλέον με την απευαισθητοποίηση (αφαίρεση των αντισωμάτων ABO μέσω ανταλλαγής πλάσματος και χρήσης ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης [Intravenous Immunoglobulin, IVIG] και των B – λεμφοκυττάρων μέσω της ριτουξιμάμπης) επιτρέπει την αναντιστοιχία ABO – KT (Aikawa et al., 2014; Kim, Chung and Yang, 2014). Η τυποποίηση HLA είναι σημαντική γιατί μπορεί να προβλέψει αντιδράσεις απόρριψης ανάλογα με το βαθμό ιστοσυμβατότητας. Ειδικότερα, η αναντιστοιχία HLA τύπου A, B (Κατηγορία I) και DR (Κατηγορία II) σχετίζεται με απόρριψη του μοσχεύματος. Επομένως, όταν είναι δυνατή η επιλογή του δότη, είναι σημαντική η επιλογή ενός δότη με συμβατότητα περισσότερου αριθμού αντιγόνων HLA, και ιδιαίτερα είναι σημαντική η επιλογή ενός δότη που ταιριάζει τουλάχιστον με ένα από τα αντιγόνα HLA – DR (Doxiadis et al., 2007). Υπάρχουν τρεις συνδυασμοί συμβατότητας HLA: HLA matched, haplo – matched και mismatched. Σε περίπτωση μεταμόσχευσης σχετιζόμενης με ζώντα δότη, το HLA είναι haplo – matched μεταξύ γονέων και παιδιών. Μεταξύ αδερφών, υπάρχει 25% πιθανότητα για τέλεια συμβατότητα, 50% πιθανότητα για μισή συμβατότητα και 25% πιθανότητα μη – συμβατότητας (Lee and Kang, 2021).

Έπειτα, θα πρέπει να καταστεί γνωστό εάν ο λήπτης έχει αντισώματα έναντι του HLA του δότη (ειδικά αντισώματα έναντι του δότη [Donor Specific Antibody, DSA]) ή γενικά HLA (πάνελ αντιδραστικών αντισωμάτων [Panel Reactive Antibody, PRA]). Στο PRA, ο ορός του λήπτη αντιδρά με ένα πάνελ που αποτελείται από δεκάδες λεμφοκύτταρα με γνωστά HLA, για την αξιολόγηση εάν ο λήπτης είναι ευαισθητοποιημένος στο HLA. Για τη δοκιμή PRA χρησιμοποιείται η κυτταρομετρίας ροής. Το αποτέλεσμα του PRA αναφέρεται ως % και διάμεση ένταση φθορισμού (Median Fluorescent Intensity, MFI). Από το PRA, μπορούν να αναγνωριστούν HLAs στα οποία ο λήπτης είναι ευαισθητοποιημένος. Εάν κάποιος δότης (υποψήφιος) έχει το αντίστοιχο HLA, τότε ο λήπτης έχει το DSA. Όταν ο λήπτης έχει υψηλό PRA ή DSA, μπορεί να

πραγματοποιηθεί απευαισθητοποίηση με τη χρήση IVIG, ανταλλαγής πλάσματος και χορήγησης ριτουξιμάμπης (Park, 2019).

Η διασταύρωση καθορίζει την παρουσία αντισωμάτων μέσω άμεσης αντίδρασης των κυττάρων του δότη και του ορού του λήπτη. Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), η CDC – AHG (προσθήκη αντί – ανθρώπινης σφαιρίνης [Anti – Human Globulin, AHG] για την ενίσχυση της αντίδρασης), και η διασταύρωση με κυτταρομετρία ροής (Flow Cytometric Crossmatch, FCXM) (χρησιμοποιώντας φθορισμό για την αξιολόγηση της προσκόλλησης των αντισωμάτων του λήπτη στα HLA του δότη). Επιπλέον, τα τελευταία 20 έτη χρησιμοποιείται και η μέθοδος συστοιχιών Luminex, η οποία χρησιμοποιεί σφαιρίδια που περιέχουν HLA (Tait, 2016). Στην CDC ή την CDC – AHG, εάν ο λήπτης έχει DSA, τότε τα κύτταρα του δότη θανατώνονται και αναφέρονται ως (+), που σημαίνει ότι εάν η μεταμόσχευση αυτού του ζεύγους δότη – λήπτη συνεχιστεί, θα προκύψει υπεροξεία απόρριψη. Επομένως, πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η διασταύρωση (-) για την αποφυγή υπεροξείας απόρριψης (Lee and Kang, 2021).

1.3.3 Πηγές δοτών

Ζώντες δότες

Η προληπτική μεταμόσχευση νεφρού από ζώντες δότες έχει καλύτερα αποτελέσματα στα παιδιά. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, περίπου το ένα τρίτο των μεταμοσχεύσεων νεφρού από ζώντα δότη πραγματοποιούνται προληπτικά. Οι γονείς είναι οι ζώντες δότες για περίπου τα τρία τέταρτα των παιδιών, και σχεδόν τα δύο τρίτα των παιδιών που λαμβάνουν νεφρό από ζώντα δότη είναι αρσενικά της Καυκάσιας φυλής. Η πλειονότητα των ληπτών μοσχευμάτων (39%) ανήκει στην ηλικιακή ομάδα των 13 – 17 ετών ακολουθούμενη από την ηλικιακή ομάδα των 6 – 12 ετών (33%) (NAPRTCS, 2010; Smith, Martz and Blydt – Hansen, 2013). Ας σημειωθεί ότι, έχει παρατηρηθεί μία σταδιακή αύξηση του αριθμού των μη – συγγενών ζώντων δοτών από 3 (1987 – 1995) σε 16 (τα τελευταία έτη) ετησίως (NAPRTCS, 2010).

Ενήλικες αποβιώσαντες δότες

Τον Οκτώβριο του 2005, το Organ Procurement and Transplant Network εφάρμοσε μια νέα πολιτική στις ΗΠΑ (γνωστό ως Share – 35), η οποία κατανέμει νεφρούς από νεκρούς δότες ηλικίας κάτω των 35 ετών σε παιδιατρικούς λήπτες. Σε αυτό το σχήμα, μόνο ενήλικες λήπτες με μηδενικές αναντιστοιχίες αντιγόνου, λήπτες πολλαπλών οργάνων και εξαιρετικά ευαισθητοποιημένοι λήπτες αντικαθιστούν τους παιδιατρικούς λήπτες (Agarwal et al., 2009; Amaral et al., 2012). Αυτό έχει συμβάλει στην μείωση των χρόνων αναμονής για παιδιά και στην μεγιστοποίηση της διάρκειας ζωής του αλλομοσχεύματος (Agarwal et al., 2009; Moudgil et al., 2013). Για τη μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά δεν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια αποβιωσάντων δοτών (Pascual et al., 2009). Από την καθιέρωση του Share – 35, υπήρξε μια μετατόπιση από τις μεταμοσχεύσεις από ζώντες δότες προς την επικράτηση των μεταμοσχεύσεων από αποβιώσαντες δότες, με αποτέλεσμα το ποσοστό των αλλομοσχευμάτων από ζώντες δότες, σε παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις, να έχει μειωθεί από το 62% το 2002 στο 51% το 2010 (US Renal Data System, 2009).

Μια πρόσφατη ανάλυση της βάσης δεδομένων του Organ Procurement and Transplant Network, με την συμμετοχή 18.461 Share – 35 νεφρών που μεταμοσχεύτηκαν σε παιδιατρικούς λήπτες, έδειξε ότι η ηλικία του λήπτη επηρεάζει την επιβίωση του αλλομοσχεύματος. Η καλύτερη επιβίωση εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας 12 ετών, ενώ οι έφηβοι (13 – 17 ετών) και οι νεαροί ενήλικες (18 – 25 ετών) δεν παρουσιάζουν βέλτιστο όφελος (Moudgil et al., 2013). Σε άλλη ανάλυση του United States Renal Data System, το Share – 35 φαίνεται να έχει μετριάσει τις φυλετικές ανισότητες όσον αφορά το χρόνο μέχρι τη μεταμόσχευση και την πιθανότητα τα παιδιά να λάβουν μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη, με τους Ισπανόφωνους να παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες βελτιώσεις (Amaral et al., 2012).

Παιδιατρικοί αποβιώσαντες δότες

Παραδοσιακά, δεν χρησιμοποιούνται νεφροί από παιδιατρικούς αποβιώσαντες δότες σε παιδιατρικούς λήπτες, ιδιαίτερα ηλικίας μικρότερης των πέντε ετών, λόγω των υψηλότερων ποσοστών θρόμβωσης του μοσχεύματος και τεχνικών αποτυχιών (Gallinat et al., 2013). Εντούτοις έχει αναφερθεί en bloc μεταμόσχευση νεφρού από παιδιατρικούς δότες σε παιδιατρικούς λήπτες,

με λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με την απλή μεταμόσχευση νεφρού (Butani, Troppmann and Perez, 2013). Ωστόσο, η πλειοψηφία των νεφρών από παιδιατρικούς δότες συνεχίζουν να μεταμοσχεύονται είτε σε ενήλικες λήπτες είτε en block σε παιδιατρικούς λήπτες, επιδεικνύοντας αποτελέσματα συγκρίσιμα με εκείνα της μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντα δότη (Sharma et al., 2011; Sharma et al., 2013).

1.3.4 Ουρολογικές πολυπλοκότητες

Η ουρολογική αξιολόγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύτιμη σε ασθενείς με ιστορικό δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Lower Urinary Tract Dysfunction, LUTD), όπως βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, παλινδρόμηση ή άλλα συγγενή προβλήματα. Ιστορικά, τέτοιοι ασθενείς αποκλείονταν από τη μεταμόσχευση νεφρού λόγω της χαμηλότερης πιθανότητας επιβίωσης του μοσχεύματος· εντούτοις, πλέον είναι δυνατή η μεταμόσχευση νεφρού με αποτελέσματα που είναι συγκρίσιμα με εκείνα του μη – LUTD πληθυσμού ασθενών (Otukesh et al., 2005). Ωστόσο, σε λήπτες με LUTD υπάρχουν και αναφορές με πιο δυσμενή ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος (Adams, Mehls and Wiesel, 2004).

Η βέλτιστη διαχείριση παιδιατρικών ασθενών με ESRD και LUTD είναι ασαφής (Taghizadeh et al., 2007). Η βάση των περισσότερων πρωτοκόλλων έγκειται στην ενδελεχή προμεταμοσχευτική αξιολόγηση της ουροδυναμικής της ουροδόχου κύστης για την ποσοτικοποίηση των «εχθρικών» (“hostile”) κύστεων με βάση τις εκτιμήσεις της χωρητικότητας, της συμμόρφωσης και των πιέσεων κένωσης. Όταν η εγγενής ουροδόχος κύστη κρίνεται ακατάλληλη, υπάρχουν τρεις κατηγορίες πιθανών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παροχέτευσης ούρων, αύξησης της ουροδόχου κύστης και εκτροπής των ούρων. Ασθενείς με διαταραγμένη παροχέτευση της ουροδόχου κύστης, και για τους οποίους ο διαλείπων καθετηριασμός είναι ακατάλληλος ή έχει αποτύχει, η διαμόρφωση καναλιού Mitrofanoff από την σκωληκοειδή απόφυση ή το λεπτό έντερο (Monti – Mitrofanoff) δημιουργεί μια εναλλακτική οδό για καθετηριασμό, ώστε να επιτευχθεί επαρκής παροχέτευση της εγγενούς ή επαυξημένης ουροδόχου κύστης (Riley et al., 2010). Οι διαδικασίες αύξησης της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν ουρητηροκυστοπλαστική (κατά προτίμηση), εντεροκυστοπλαστική, και γαστροκυστοπλαστική (Mitchell, 2003). Η εκτροπή ούρων περιορίζεται σε ασθενείς με σύνθετες ανωμαλίες (Sharma et al., 2013).

Για την μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος συνιστάται η αυστηρή τήρηση του σχήματος διαλείποντος καθετηριασμού και η χρήση χαμηλής – δόσης προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής. Πολλά κέντρα μεταμόσχευσης, σε παιδιά με LUTD προτιμούν μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη προκειμένου να βελτιωθεί ο προεγχειρητικός και διεγχειρητικός συντονισμός με τις ουρολογικές ομάδες (Sharma et al., 2013).

1.4 Ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος και του ασθενή σε μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά έχει βελτιωθεί από τη δεκαετία του 2000, κυρίως λόγω της ανάπτυξης ισχυρών ανοσοκατασταλτικών (Horslen et al., 2007). Για την αποφυγή της απόρριψης του αλλομοσχεύματος, η χρήση ανοσοκατασταλτικών, η επαγωγική θεραπεία και η θεραπεία συντήρησης, είναι επιτακτικές παρεμβάσεις. Σε γενικές γραμμές, η έναρξη των ανοσοκατασταλτικών πραγματοποιείται ταυτόχρονα με τη μεταμόσχευση νεφρού, τα οποία διατηρούνται εφ' όρου ζωής, όσο το μόσχευμα νεφρού είναι λειτουργικό (Denton, Magee and Sayegh, 1999).

1.4.1 Επαγωγική θεραπεία ανοσοκαταστολής

Το 2009, περίπου το 45% όλων των παιδιατρικών ληπτών μεταμόσχευση νεφρού έλαβαν κάποια μορφή επαγωγικής θεραπείας ανοσοκαταστολής (Sharma et al., 2013). Η επαγωγική θεραπεία αναφέρεται στην πρόληψη της οξείας απόρριψης με τη χρήση ισχυρών ανοσοκατασταλτικών στην αρχή της μεταμόσχευσης για την εξάλειψη των ολικών T – κυττάρων (αντί – θυμοσφαιρίνη [Anti – Thymoglobulin, ATG] ή αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη) ή των ενεργοποιημένων T – κυττάρων (αντιγόνο έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης – 2 [Interleukin – 2, IL – 2] ή anti – CD25 μονοκλωνικό αντίσωμα, μπασιλιξιμάμπη). Η επαγωγική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό επιβίωσης των μοσχευμάτων με τη μείωση της οξείας απόρριψης, αλλά σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων και όγκων (Webster et al., 2004).

Παράγοντες που καταστρέφουν τα λεμφοκύτταρα, όπως η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, χρησιμοποιήθηκαν σε έως και 22% των ληπτών για μέση διάρκεια πέντε ημερών (Otukesh et al., 2005). Ενώ η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη συνεχίζει να είναι ένας τυπικός παράγοντας πολλών σχημάτων επαγωγής στους ενήλικες, οι αναστολείς IL – 2 χρησιμοποιούνται συχνότερα σε παιδιατρικούς λήπτες. Έχει σημειωθεί σταδιακή αύξηση στη χρήση μονοκλωνικών ανταγωνιστών του υποδοχέα IL – 2, αντικατοπτρίζοντας μία μείωση στη χρήση του OKT3 λόγω των πιο σοβαρών συστημικών του επιδράσεων και του υψηλότερου κινδύνου λεμφοπολλαπλασιαστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση (Post – Transplant Lymphoproliferative Disease, PTLD) (Otukesh et al., 2005; Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006). Η εκτεταμένη επαγωγή με αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL – 2 (δακλιζουμάμπη) έχει μελετηθεί σε πρωτόκολλα αποφυγής στεροειδών. Η επαγωγή με αλεμουζουμάμπη και αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη χρησιμοποιείται επίσης σε πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής χωρίς στεροειδή ή πρωτόκολλα ελαχιστοποίησης στεροειδών (Sharma et al., 2013).

Ενώ η δακλιζουμάμπη δεν είναι πλέον διαθέσιμη, ένας άλλος αναστολέας της IL – 2, η μπασιλιξιμάμπη, έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά οξείας απόρριψης (Offner et al., 2002; Swiatecka – Urban et al., 2001). Ο Pape και οι συνεργάτες του (2002), σε μία μελέτη τους συνέκριναν 48 παιδιά που έλαβαν ανοσοκατασταλτικό σχήμα με επαγωγική θεραπεία με μπασιλιξιμάμπη, σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη, με μία ομάδα παιδιών που δεν έλαβε βασιλιξιμάμπη. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία μείωση κατά 2.5 φορές στα ποσοστά οξείας απόρριψης, απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (Pape et al., 2002). Στον αντίποδα, μια επακόλουθη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική Ευρωπαϊκή δοκιμή έδειξε ότι, η μπασιλιξιμάμπη δεν έδειξε αποτελέσματα στην απόρριψη, την κακοήθεια, ή την καρδιαγγειακή προστασία μεταξύ χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου παιδιατρικών ασθενών, που ακολουθούσαν σχήμα ανοσοκατασταλτικής συντήρησης με τακρόλιμους, αζαθειοπρίνη και στεροειδή (Webb et al., 2009). Αυτές οι διαφορές υποδηλώνουν ότι ο ανοσολογικός κίνδυνος του λήπτη και η σύνθεση του σχήματος συντήρησης είναι σημαντικοί παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση της επαγωγικής θεραπείας (Sharma et al., 2013).

1.4.2 Ανοσοκαταστολή συντήρησης

Η θεραπεία συντήρησης αναφέρεται στην πρόληψη της μακροχρόνιας απόρριψης, ταυτόχρονα με την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών των ανοσοκατασταλτικών. Οι κυριότεροι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία συντήρησης είναι τα στεροειδή, ο αναστολέας της καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitor, CNI) και οι αντί – πολλαπλασιαστικοί παράγοντες όπως η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη μοφετίλ ή το τακρόλιμους (Lee and Kang, 2021). Στα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης, οι CNI είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της ανοσοκαταστολής συντήρησης. Το 2009, το τακρόλιμους ήταν ο κυρίαρχος CNI που χρησιμοποιήθηκε στο 74% των μεταμοσχεύσεων νεφρού σε παιδιά στις ΗΠΑ, ενώ η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε σε λιγότερο από το 2% των λεπτών (NAPRTCS, 2010). Το τακρόλιμους συνδέεται ειδικά με την πρωτεΐνη δέσμησης FK – 506 και αναστέλλει τα γονίδια ενεργοποίησης των T – κυττάρων για την IL – 2, ενώ η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την καλσινευρίνη, ένα ένζυμο ενεργοποίησης των T – κυττάρων (Kari and Trompeter, 2004). Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές έχει αποδειχθεί ότι το τακρόλιμους είναι ανώτερο από την κυκλοσπορίνη στην πρόληψη της απόρριψης σε ενήλικες και παιδιά (Margreiter, 2002; Trompeter et al., 2003).

Κάθε παράγοντας έχει τις δικές του παρενέργειες, επομένως κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση και η έγκαιρη διαχείριση τους. Ειδικότερα, η μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην ανάπτυξη, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και οστεοπόρωση, επομένως η χρήση τους είναι περιορισμένη (~40%) (Pascual, 2011). Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν δύο είδη προσεγγίσεων για την ελαχιστοποίηση των στεροειδών. Η μία είναι η πλήρης αποφυγή στεροειδών ή η πρόωγη απόσυρση στεροειδών (< 7 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), σε συνδυασμό με πολύ ισχυρούς επαγωγικούς παράγοντες, όπως η ATG ή η αλεμτουζουμάμπη (αντίσωμα anti – CD52 που εξοντώνει τα ολικά λεμφοκύτταρα). Η άλλη προσέγγιση είναι η καθυστερημένη απόσυρση στεροειδών (> 6 μήνες – 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση). Τα αποτελέσματα αυτών των πρωτοκόλλων ελαχιστοποίησης στεροειδών είναι παρόμοια, αλλά η μόλυνση (με την πρώτη προσέγγιση) και η απόρριψη μπορεί να περιπλέξουν την έκβαση μετά την μεταμόσχευση (Lee and Kang, 2021).

Οι CNIs μπορεί να προκαλέσουν υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπομαγνησισαμία και τριχόπτωση (τακρόλιμους) ή αλωπεκία (κυκλοσπορίνη). Πρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι CNIs σχετίζονται με νεφροτοξικότητα που προκαλείται από διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία. Στρατηγικές για την αποφυγή της διάμεσης ίνωσης και της σωληναριακής ατροφίας περιλαμβάνουν την αποφυγή ή την απόσυρση των CNIs. Ο Harmon και οι συνεργάτες του (2006) ανέλαβαν μία δοκιμή αποφυγής CNIs μετά από μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη σε παιδιά. Το σχήμα τους περιλάμβανε επαγωγή με μονοκλωνικό αντίσωμα αναστολέα IL – 2, πρεδνιζόνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ και σιρόλιμους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το εν λόγω σχήμα σχετίστηκε με ποσοστά απόρριψης 6 μηνών και 12 μηνών, 21.8% και 31.5%, αντίστοιχα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πλήρης αποφυγή CNIs δεν θα πρέπει να επιδιώκεται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος (Harmon et al., 2006). Ο Weintraub και οι συνεργάτες του (2008) χρησιμοποίησαν ένα σχήμα απόσυρσης CNIs σε 17 παιδιά με τραυματισμό του μοσχεύματος νεφρού λόγω νεφροτοξικότητας του CNI, με υποκατάσταση με σιρόλιμους και μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Αν και πέτυχαν βελτίωση στη νεφρική λειτουργία, το 41% των παιδιατρικών ασθενών παρουσίασε επεισόδιο οξείας απόρριψης (Weintraub et al., 2008).

Ενώ η πρόιμη αποφυγή CNIs σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά πρόιμης οξείας απόρριψης, η όψιμη μεταστροφή από CNIs σε σιρόλιμους έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης της λειτουργίας του μοσχεύματος και με πρωτεϊνουρία (Harmon et al., 2006; Weintraub et al., 2008). Για το λόγο αυτό, η ελαχιστοποίηση της δόσης του CNI, αντί για αποφυγή ή απόσυρση, είναι γενικά μία πρακτική προσέγγιση σε παιδιατρικούς ασθενείς. Εκτός από CNIs, σχήματα συντήρησης σε παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει επίσης συχνά να περιλαμβάνουν έναν αντιμεταβολίτη. Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιήθηκε στο 49% των μοσχευμάτων το 1996, αλλά η χρήση του μειώθηκε στο 2.5% το 2009 υπέρ ενός λιγότερο τοξικού παράγοντα, της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (Smith, Martz and Blydt – Hansen, 2013). Επί του παρόντος στις ΗΠΑ, ένα σχήμα συντήρησης που αποτελείται από τακρόλιμους, μυκοφαινολάτη μοφετίλ και πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται στο 55 – 63% όλων των μεταμοσχεύσεων νεφρού σε παιδιά (Sharma et al., 2013). Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, επειδή οι CNIs έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο, θα πρέπει να παρακολουθούνται ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα. Η παρακολούθηση των θεραπευτικών φαρμάκων χρησιμοποιείται επίσης και για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στους έφηβους (Lee and Kang, 2021).

1.4.3 Ανοσοκαταστολή χωρίς στεροειδή

Οι επιβλαβείς επιδράσεις των στεροειδών στην ανάπτυξη, στην ρύθμιση της γλυκόζης και στην υπερλιπιδαιμία είναι καλώς τεκμηριωμένες. Δεδομένων των μοναδικών αναπτυξιακών αναγκών και της σχετιζόμενης διάρκειας ζωής μετά τη μεταμόσχευση στα παιδιά, ο αντίκτυπος των στεροειδών μεγεθύνεται σε αυτόν τον πληθυσμό. Πολλά κέντρα έχουν βρει ότι η αποφυγή ή η απόσυρση των στεροειδών σχετίζεται με αύξηση της ανάπτυξης, λιγότερες δυσμενείς καρδιαγγειακές επιδράσεις και χαμηλότερη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση, χωρίς καμία αύξηση στα ποσοστά αποτυχίας ή οξείας απόρριψης του μοσχεύματος (Benfield et al., 2010; Delucchi et al., 2007; Hamiwka, Burns and Bell, 2006; Hocker and Tonshoff, 2009; Jensen et al., 2003; Li et al., 2009; Sarwal and Pascual, 2007; Silverstein et al., 2005; Sutherland et al., 2009).

Ο Benfield και οι συνεργάτες του (2010) αξιολόγησαν προοπτικά ένα σχήμα απόρριψης στεροειδών στους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση με επαγωγική θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα αντί – CD25 και θεραπεία συντήρησης με σιρόλιμους και αναστολείς καλσινευρίνης. Σε σύγκριση με σχήματα που χρησιμοποιούσαν συνεχή χαμηλή δόση στεροειδών, η απόσυρση των στεροειδών σχετίστηκε με αυξήσεις στην τυπική ταχύτητα αύξησης του ύψους, ενώ δεν συσχετίστηκε με ποσοστά οξείας απόρριψης (Benfield et al., 2010). Ωστόσο, μια ανασκόπηση της Cochrane, η οποία περιλάμβανε 30 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και αξιολόγησε σχήματα απόσυρσης ή αποφυγής στεροειδών, διαπίστωσε ότι τα εν λόγω σχήματα συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος (σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 1.23, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 1.00 – 1.52) και οξείας απόρριψης (RR 1.27, 95%CI 1.14 – 1.40) (Pascual et al., 2009).

Στις περισσότερες μελέτες, υπάρχει ένα αναφερόμενο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας απόσυρσης ή αποφυγής στεροειδών, περίπου 10%, και οι πιο συχνοί λόγοι για τους οποίους απαιτείται μεταστροφή στα στεροειδή είναι η ανθεκτική οξεία απόρριψη και η υποτροπή της σπειραματονεφρίτιδας (Sutherland et al., 2009).

1.5 Προμεταμοσχευτική αξιολόγηση του λήπτη

Τα αρχικά βήματα της προμεταμοσχευτικής αξιολόγησης των παιδιατρικών ληπτών περιλαμβάνουν τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και τη διενέργεια φυσικής εξέτασης, παράλληλα με ολοκληρωμένες εργαστηριακές εξετάσεις, ακτινογραφία θώρακος και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Επίσης, τακτικά εκτελείται ανάλυση και καλλιέργεια ούρων και ανάλυση της συλλογής ούρων 24ώρου και περιστασιακά βιοψίες ιθαγενούς νεφρού. Πρόσθετα, μπορεί να απαιτηθούν καρδιολογικές, πνευμονικές, οδοντιατρικές και άλλες αξιολογήσεις, ανάλογα με τις υπάρχουσες συννοσηρότητες. Οι δυνητικοί παιδιατρικοί λήπτες θα πρέπει να ελέγχονται για τον ιό HIV, HBV, HBC, CMV, EBV, της ανεμοβλογιάς και της φυματίωσης. Παράλληλα, τα παιδιά πρέπει να πραγματοποιήσουν όλους τους ηλικιακά – κατάλληλους εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων κατά της ηπατίτιδας Α και Β, της ανεμοβλογιάς, του πνευμονιόκοκκου, του μηνιγγιτιδόκοκκου και του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (Fonseca – Aten and Michaels, 2006). Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι κοινωνικές υπηρεσίες και η ψυχοκοινωνική αξιολόγηση, διότι η μη – συμμόρφωση, ιδιαίτερα στους εφήβους, αποτελεί σημαντική πηγή απόρριψης του μοσχεύματος και θνησιμότητας του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση (Sharma et al., 2013).

Τα παιδιά μπορεί να υποβληθούν σε αξιολόγηση υπερπηκτικότητας που περιλαμβάνει αντισώματα αντικαρδιολιπίνης, επίπεδα παράγοντα VIII και ομοκυστεΐνης, δραστηριότητα της πρωτεΐνης S, C και της αντιθρομβίνης III, και μεταλλάξεις σε γονίδια προθρομβίνης, παράγοντα V Leiden και μεθυλο – τετραϋδροφολικής αναγωγής. Παιδιά με προβλήματα αγγειακής πρόσβασης, προηγούμενες ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις (όπως για παράδειγμα, η αμφίπλευρη νεφρεκτομή), υπερπηκτικές καταστάσεις (όπως για παράδειγμα, το νεφρωσικό σύνδρομο), ή θρόμβωση των κύριων ενδοκοιλιακών αγγείων (όπως για παράδειγμα, η κάτω κοίλη φλέβα) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την προεγχειρητική μαγνητική αγγειογραφία για την επίδειξη των παράπλευρων φλεβικών καναλιών που παροχετεύουν τα κάτω άκρα και την πύελο (για την επιλογή του κατάλληλου μεγέθους του νεφρού του δότη) (Eneriz – Wiemer et al., 2006; Salvatierra, Concepcion and Sarwal, 2008).

Πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού, περίπου το 20% των παιδιατρικών ληπτών μπορεί να χρειαστεί μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού. Σε επιλεγμένους παιδιατρικούς ασθενείς, η νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί να

μειώσει τον κίνδυνο υποαιμάτωσης του μοσχεύματος με τη βελτίωση των επιπέδων πρωτεϊνών στον ορό και την πρόσληψη υγρών μετά τη μεταμόσχευση (Ghane Sharbaf et al., 2012). Οι πιο κοινές ενδείξεις για προμεταμοσχευτική νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού παρατίθενται στον Πίνακα 2 (Dharamsi, Sheldon and Goebel, 2006).

Πίνακας 2: Ενδείξεις για προμεταμοσχευτική νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού (Sharma et al., 2013)

Προμεταμοσχευτική νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού
Χρόνια νεφρική παρεγχυματική λοίμωξη
Λοιμώδης ουρολιθίαση
Βαριά πρωτεϊνουρία
Ανθεκτική υπέρταση
Πολυκυστική νόσος
Επίκτηση κυστική νόσος των νεφρών
Λοιμώδης παλινδρόμηση
Λοιμώδης υδρονέφρωση

Η προμεταμοσχευτική απευαισθητοποίηση θεωρείται για εξαιρετικά ευαισθητοποιημένα παιδιά με πάνελ αντιδραστικών αντισωμάτων πάνω από 80% (Sarwal and Pascual, 2007; Shapiro and Sarwal, 2010). Ενώ λιγότερο συχνοί από ό,τι στους ενήλικες, οι παράγοντες κινδύνου για υψηλό πάνελ αντιδραστικών αντισωμάτων σε παιδιατρικούς λήπτες είναι παρόμοιοι, και περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες μεταμοσχεύσεις και ιστορικό πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος. Οι στρατηγικές απευαισθητοποίησης στα παιδιά αντικατοπτρίζουν αυτές των ενηλίκων και περιλαμβάνουν υψηλή δόση ανοσοσφαιρίνης με ή χωρίς ριτουξιμάμπη (Valentini et al., 2007; Vo et al., 2008).

1.6 Χειρουργική διαδικασία

Οι χειρουργικές τεχνικές για τη μεταμόσχευση νεφρού σε εφήβους και παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 30 κιλά είναι γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων, με οπισθοπεριτοναϊκή έκθεση και αναστόμωση στην έξω λαγόνια αρτηρία και φλέβα. Σε παιδιά με σωματικό βάρος 20 κιλά ή λιγότερο, τα νεφρικά αγγεία αναστομώνονται με την αορτή και την κοίλη φλέβα. Σε παιδιά με σωματικό βάρος 20 – 30 κιλά, για αγγειακές αναστομώσεις μέσω οπισθοπεριτοναϊκής ή

ενδοπεριτοναϊκής προσέγγισης, χρησιμοποιούνται συχνά η κοινή λαγόνια αρτηρία και η κοίλη φλέβα. Η επανεμφύτευση ουρητήρα πραγματοποιείται συνήθως χρησιμοποιώντας απλή εξωκυστική ουρητηρονοκυστοστομία, καθώς και ανοιχτές αντιπαλινδρομικές τεχνικές. Τα ουρητηρικά στεντ (7 French) χρησιμοποιούνται και μπορούν να προσαρτηθούν στον ουρηθρικό καθετήρα Foley ή στο σωλήνα κυστεοστομίας, για την ταυτόχρονη αφαίρεσή τους στο χρόνο διακοπής της παροχέτευσης του ουροποιητικού καθετήρα (Sharma et al., 2013).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στα ενήλικα μοσχεύματα νεφρού σε μικρά βρέφη (Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006), δεδομένου ότι τα αλλομοσχεύματα ενηλίκων μπορούν να προσλάβουν ένα σημαντικό ποσοστό της καρδιακής παροχής. Ως εκ τούτου απαιτείται κατάλληλη χορήγηση υγρών για την αποφυγή καταστάσεων χαμηλής ροής που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αγγειακή θρόμβωση ή οξεία σωληναριακή νέκρωση στο αλλομόσχευμα. Σε ορισμένα κέντρα μεταμόσχευσης για την αποφυγή ισχαιμικού τραυματισμού επαναιμάτωσης χορηγείται προφυλακτικά μια χαμηλή δόση ηπαρίνης, διεγχειρητικά, πριν από την σύσφιξη της αορτής και μία εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας μαννιτόλης στο χρόνο επαναγγείωσης του μοσχεύματος. Μετεγχειρητικά, ως αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται η θεραπεία με ασπιρίνη. Η διαχείριση υγρών κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο διέπεται από την παραγωγή ούρων και τη χρήση ημί – φυσιολογικού ορού με 20 mEq διττανθρακικού νατρίου ανά λίτρο (τις πρώτες 48 ώρες), με στόχο την αντικατάσταση της παραγωγής ούρων (Sharma et al., 2013).

1.7 Χειρουργικά ζητήματα

1.7.1 Ενδείξεις και χρόνος νεφρεκτομής ιθαγενούς νεφρού

Μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού σε παιδιατρικούς υποψηφίους για μεταμόσχευση πραγματοποιείται σε περιπτώσεις που οι ιθαγενείς νεφροί θέτουν σε κίνδυνο την επιβίωση του ασθενούς ή του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση (Ghane Sharbaf et al., 2012). Οι συνήθεις ενδείξεις για νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού στα παιδιά είναι το συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο (Congenital Nephrotic Syndrome, CNS) με μαζική πρωτεϊνουρία ($>40 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{h}$), πολουρία ($>2.5 \text{ ml} / \text{kg} / \text{h}$), υπέρταση ανθεκτική στην ιατρική αντιμετώπιση, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος με διάταση της ανώτερης οδού,

κακοήθεια ή καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικής κακοήθειας (Ghane Sharbaf et al., 2012; Kizilbash et al., 2020).

Η πρωτεϊνουρία που σχετίζεται με το CNS μπορεί να δημιουργήσει μια προ – πηκτική κατάσταση που μπορεί να επισπεύσει τη θρόμβωση του αλλομοσχεύματος και να προκαλέσει φλεβική θρομβοεμβολή. Η σημαντική πρωτεϊνουρία μπορεί να εξαντλήσει τα αποθέματα πρωτεϊνών του οργανισμού, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του παιδιού. Η διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών μετά τη μεταμόσχευση είναι δύσκολη σε παιδιά με ESKD που παράγουν μεγάλους όγκους ούρων, τα οποία κινδυνεύουν περισσότερο από υποογκαιμία που μπορεί να απειλήσει την αιμάτωση του μοσχεύματος (Kizilbash et al., 2020). Το σύνδρομο Denys – Drash είναι μια κατάσταση που προδιαθέτει για νεφροβλάστωμα και όσοι έχουν προσβληθεί θα ωφεληθούν από προφυλακτική νεφρεκτομή πριν από τη μεταμόσχευση (Fraser et al., 2013). Ο Brubaker και οι συνεργάτες του (2018) έχουν αναφέρει καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και μειωμένη απαίτηση για αντιυπερτασικά φάρμακα σε παιδιά που τους έχουν αφαιρεθεί οι ιθαγενείς νεφροί τους (Brubaker et al., 2018).

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα της νεφρεκτομής πριν από τη μεταμόσχευση. Συγκεκριμένα, η ανουρία μετά από αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή μπορεί να περιπλέξει την ομοίωση των υγρών και των ηλεκτρολυτών, καθώς και την οξεοβασική ομοίωση και μπορεί να οδηγήσει το παιδί σε θεραπεία αιμοκάθαρσης. Πρόσθετα, μόλις αφαιρεθούν οι ιθαγενείς νεφροί, θα διακοπεί η παραγωγή ερυθροποιητίνης και βιταμίνης D₃, και αυτό μπορεί δυνητικά να επιδεινώσει τη νεφρική αναιμία και να οδηγήσει σε διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων (Mineral Bone Disease, MBD) (Fraser et al., 2013).

Η νεφρεκτομή ιθαγενούς νεφρού μπορεί να πραγματοποιηθεί ως σταδιακή διαδικασία όπου η μεταμόσχευση ακολουθεί τη νεφρεκτομή. Εναλλακτικά, μπορεί να πραγματοποιηθεί τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Μια άλλη στρατηγική είναι η διεξαγωγή μερικής νεφρεκτομής πριν από την μεταμόσχευση και να αφαιρεθεί ο υπολειμματικός νεφρός κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης. Αυτή η μέθοδος διατηρεί τη υπολειμματική νεφρική λειτουργία και μπορεί να επιτρέψει την προληπτική μεταμόσχευση (Ghane Sharbaf et al., 2012; Jalanko, Mattila and Holmberg, 2016). Οι ασθενείς με CNS και πολυουρία είναι πιθανό να ακολουθήσουν την σταδιακή διαδικασία, ενώ οι ασθενείς με νεφροπάθεια παλινδρόμησης και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις τείνουν υποβάλλονται σε ταυτόχρονη νεφροουρητηρεκτομή κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης.

Σύμφωνα με τον Kizilbash και τους συνεργάτες του (2020) δεν υπάρχουν διαφορές στην έκβαση του ασθενή ή του μοσχεύματος όσον αφορά το χρόνο της νεφρεκτομής ιθαγενούς νεφρού (Kizilbash et al., 2020). Τα πλεονεκτήματα μιας ταυτόχρονης διαδικασίας είναι η δυνατότητα αποφυγής μιας δεύτερης εισαγωγής στο νοσοκομείο και γενικής αναισθησίας. Επιπλέον, διατηρεί τον ιστό γύρω από την αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα (Inferior Vena Cava, IVC) και επιτρέπει την εύκολη έκθεση και έλεγχο αυτών των αγγείων για την μεταμόσχευση του αλλομοσχεύματος. Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι οι παρατεταμένοι χειρουργικοί χρόνοι, οι οποίοι θέτουν το παιδί σε υψηλότερο κίνδυνο για αναισθητικές και χειρουργικές επιπλοκές και πιθανότητες σήψης εάν η νεφρεκτομή πραγματοποιηθεί για επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις (Gunawardena et al., 2021).

Σε περιπτώσεις προ – μεταμοσχευτικής νεφρεκτομής σε παιδιά προτιμώνται οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές σε σύγκριση με την ανοιχτή χειρουργική επέμβαση, με τις δια – περιτοναϊκές και οπισθο – περιτοναϊκές τεχνικές να χρησιμοποιούνται με την ίδια επιτυχία (Ghane Sharbaf et al., 2012; Kizilbash et al., 2020). Όταν πραγματοποιείται ταυτόχρονη αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή και μεταμόσχευση, η προσέγγιση μέσω λαπαροτομίας μέσης – γραμμής επιτρέπει την πρόσβαση και για τις δύο διαδικασίες (Kizilbash et al., 2020). Η ιατρική νεφρεκτομή με χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) και μη – στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs, NSAIDs) είναι μια εναλλακτική στη χειρουργική αφαίρεση των νεφρών. Σύμφωνα με τον Vos και τους συνεργάτες του (2020), οι οποίοι δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας τέτοιας προσέγγισης από οκτώ παιδιά με CNS, έδειξαν ότι τα 6 από τα 8 παιδιά μπόρεσαν να αποφύγουν τη χειρουργική επέμβαση (Vos et al., 2020).

1.7.2 Συγγενείς ανωμαλίες νεφρών και ουροποιητικού συστήματος – Προεγχειρητική αξιολόγηση και διαχείριση

Οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος (Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract, CAKUT) είναι η κύρια αιτία ESKD στα παιδιά και επιδεικνύουν μοναδικές προκλήσεις σχετικά με τη μεταμόσχευση νεφρού (McEnery et al., 1992). Όλα τα παιδιά που εξετάζονται για μεταμόσχευση νεφρού απαιτούν αξιολόγηση των

νεφρών, των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστης με υπερηχογράφημα (Ultrasound Scan, USS). Εάν υπάρχει ιστορικό επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Urinary Tract Infections, UTIs), χειρουργικής επέμβασης του ουροποιητικού συστήματος ή ακράτειας ούρων, ενδείκνυται κυστεοουρηθρογραφία (Pereira et al., 2014; Torricelli et al., 2019). Όταν υπάρχει υποψία δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης, οι ουροδυναμικές μελέτες είναι βασικό συστατικό της προμεταμοσχευτικής επεξεργασίας. Αυτές οι δοκιμές παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά του εξωστήρα μυός, του όγκου της ουροδόχου κύστης, του υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά την ούρηση και της διαρροής ούρων (Pereira et al., 2014).

Πριν από την εμφύτευση μοσχεύματος ουρητήρα σε μία μη – φυσιολογική κύστη, ο χειρουργός θα πρέπει να είναι βέβαιος ότι έχει αποκλειστεί απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και νευρογενής δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης (Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006). Η μικρής – χωρητικότητας ουροδόχος κύστη, δευτερογενώς σε ανουρία ή ολιγουρία, που δεν σχετίζεται με δυσλειτουργία κένωσης αναμένεται να επεκταθεί σε όγκο με την αύξηση της παραγωγής ούρων μετά τη μεταμόσχευση (Sheldon et al., 1994). Το μόσχευμα ουρητήρα μπορεί να εμφυτευθεί σε μια νευρογενή κύστη σε ένα παιδί που είναι επαρκώς εκπαιδευμένο σε καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό (Clear Intermittent Catheterization, CIC). Τα αντιχολινεργικά είναι ένα χρήσιμο συμπλήρωμα σε αυτή την κατάσταση. Η εκτροπή ούρων και η αύξηση της ουροδόχου κύστης είναι εναλλακτικές λύσεις όταν η εγγενής κύστη είναι ακατάλληλη (Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006).

Η αύξηση της ουροδόχου κύστης στοχεύει στη δημιουργία επαρκούς χωρητικότητας, μία χαμηλής – πίεσης δεξαμενής ούρων που μπορεί να εκκενωθεί με διοχέτευση ή CIC. Το παιδί και οι φροντιστές του θα πρέπει να είναι κατάλληλα καταρτισμένοι και εκπαιδευμένοι στην τεχνική CIC πριν την έναρξη αυτής της διαδικασίας. Οι αποσωληνωμένοι, διεσταλμένοι εγγενείς ουρητήρες προτιμώνται ως επιλογή πρώτης – γραμμής για την αύξηση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης. Σε ασθενείς έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη επανεμφύτευση μοσχεύματος ουρητήρα, νεφροουρητηρεκτομή ή η παρουσία μη – διασταλτικών ουρητήρων, τμήματα του ειλεού, του σιγμοειδούς παχέος εντέρου ή του στομάχου είναι η δεύτερη, η τρίτη και η τέταρτη επιλογή κατά σειρά προτίμησης. Η χρήση εντερικών τμημάτων για αύξηση της ουροδόχου κύστης μπορεί να σχετίζεται με επιπλοκές όπως υπερχλωραιμική οξέωση, ανωμαλίες στο μεταβολισμό του ασβεστίου, επιβράδυνση της ανάπτυξης και κακοήγη μετασχηματισμό. Το σύνδρομο

αιματοουρίας – δυσουρίας είναι ασυνήθιστη επιπλοκή της γαστροκυστοπλαστικής. Κατά τη μεταμόσχευση παιδιών που υποβλήθηκαν σε αύξηση της ουροδόχου κύστης, η ουρητηριοκυστοστομία εκτελείται κατά προτίμηση στην εγγενή κύστη. Όταν ο εγγενής ουροδόχος κύστη είναι ακατάλληλη για το σκοπό αυτό, η ουροδόχος κύστη αναστομώνεται στο τμήμα της ουροδόχου κύστης που έχει υποστεί αύξηση (Sheldon et al., 1994). Παιδιά με κατώτερο ουροποιητικό σύστημα που δεν επιδέχεται αποκατάσταση ή εκείνα που δεν έχουν την ικανότητα για CIC θα επωφεληθούν από έναν ειλεϊκό αγωγό. Εναλλακτικά, για παιδί που έχει την ικανότητα για CIC μπορεί να εξεταστεί η διαδικασία Mitrafanof (Torricelli et al., 2019).

Ο χρόνος της αύξησης της ουροδόχου κύστης σε παιδιά με ESKD και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα με περιορισμένη βάση αποδεικτικών στοιχείων (Pereira et al., 2014). Όσοι υποστηρίζουν την προ – μεταμοσχευτική αύξηση της ουροδόχου κύστης πιστεύουν ότι, μία σύνθετη ανακατασκευή της ουροδόχου κύστης κατά την ανοσοκαταστολή μπορεί να προδιαθέσει σε κακή επούλωση πληγών και αυξημένες χειρουργικές επιπλοκές. Ως εκ τούτου, συνιστάται ένα χρονικό περιθώριο 3 μηνών από την εκτέλεση της αύξησης της ουροδόχου κύστης έως τη μεταμόσχευση νεφρού. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου αναμονής, ένας ανουρικός ή ολιγουρικός ασθενής θα χρειαστεί τακτικές εκπλύσεις της ουροδόχου κύστης για τη διατήρηση της λειτουργικής ικανότητάς της και τον καθαρισμό των συσσωρευμένων εντερικών εκκρίσεων (Sheldon et al., 1994).

Η αύξηση της ουροδόχου κύστης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δυνητικά αποφεύγει τα παραπάνω ζητήματα. Ωστόσο, η αποκατάσταση θα πρέπει να γίνει ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό ανοσοκαταστολή. Παράλληλα, μέχρι την αποκατάσταση, απαιτείται μία εναλλακτική μέθοδος για την παροχέτευση των ούρων και το άδειασμα της ουροδόχου κύστης, όπως για παράδειγμα ο υπερηβικός καθετήρας. Μία χειρουργική επέμβαση στην πύελο του παιδιού μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ενέχει τη δυνατότητα να βλάψει το μόσχευμα του ουρητήρα και το αγγειακό του μίσχο (Taghizadeh et al., 2007). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, ο χρόνος της αύξησης της ουροδόχου κύστης δεν έχει αντίκτυπο στην επιβίωση του ασθενή και του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά. Η συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών φαίνεται να είναι συγκρίσιμη και στις δύο προσεγγίσεις (Basiri et al., 2009; Taghizadeh et al., 2007). Επομένως, η απόφαση εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια της χειρουργικής

ομάδας, η οποία πρέπει να λάβει υπόψη τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε περίπτωσης (Gunawardena et al., 2021).

1.7.3 Αποτελέσματα μεταμόσχευσης νεφρού σε παιδιά σε υπόβαθρο CAKUT

Ιστορικά, παιδιά με ESKD λόγω CAKUT αποκλείονταν από τη μεταμόσχευση νεφρού καθώς η έκβασή τους θεωρούνταν εξαιρετικά φτωχή (Pereira et al., 2014). Ωστόσο, αυτό έχει αποδειχθεί ότι είναι λανθασμένο και υπάρχουν πειστικά στοιχεία ότι τα παιδιά με υπόβαθρο επαρκώς διαχειριζόμενης δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης ή ανωμαλίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού επέδειξαν συγκρίσιμη επιβίωση ασθενή και μοσχεύματος, σε σύγκριση με παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν τέτοια προβλήματα (Mendizabal et al., 2005; Nahas et al., 2008). Ο κίνδυνος λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε τέτοια παιδιά φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλή, αν και ο αντίκτυπος μιας τέτοιας λοίμωξης στα αποτελέσματα του μοσχεύματος και των ασθενών δεν είναι ξεκάθαρα (Hatch et al., 2001; Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006). Η μακροχρόνια, χαμηλής – δόσης αντιβιοτική προφύλαξη σε παιδιά με ανακατασκευασμένη ουροδόχο κύστη μετά τη μεταμόσχευση θα μειώσει την συχνότητα τέτοιων λοιμώξεων (Adams, Mehls and Wiesel, 2004; Capizzi et al., 2004). Παράλληλα σε παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού ταυτόχρονα με αύξηση της ουροδόχου κύστης ή εκτροπή ούρων απαιτείται δια βίου επιτήρηση για ουρολογικές επιπλοκές (Gunawardena et al., 2021).

1.7.4 Χειρουργικά ζητήματα μεταμόσχευσης

Η τοποθέτηση νεφρού μεγέθους – ενήλικου (Adult – Sized Kidney, ASK) σε μικρό παιδί μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολο, αλλά μπορεί να επιτευχθεί με επιτυχία σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 10 κιλά. Για αυτό τον σκοπό μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο ενδο – περιτοναϊκές όσο και οι εξω – περιτοναϊκές προσεγγίσεις με παρόμοια αποτελέσματα (Muramatsu et al., 2019). Για παράδειγμα, ο Rosenthal και οι συνεργάτες του (1990) χρησιμοποιούσαν την ενδο – περιτοναϊκή προσέγγιση όταν το σωματικό βάρος του παιδιού ήταν < 10 κιλά, και την εξω – περιτοναϊκή προσέγγιση σε παιδιά με σωματικό βάρος > 15 κιλά. Σε περιπτώσεις όπου το παιδί ζύγιζε μεταξύ 10 και 15 κολών, λάμβαναν εξατομικευμένη απόφαση λαμβάνοντας υπόψη το

μέγεθος του λήπτη και το μέγεθος του νεφρού του δότη (Rosenthal et al., 1990). Ας σημειωθεί ότι, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιτυχούς εξω – περιτοναϊκής μεταμόσχευσης ASK σε παιδιά με σωματικό βάρος περίπου 8 κιλών (Furness et al., 2001).

Η ενδο – περιτοναϊκή προσέγγιση πραγματοποιείται μέσω τομής στη μέση – γραμμή, με το ASK να τοποθετείται – κατά προτίμηση – στη δεξιά πλευρά της κοιλιακής χώρας μετά την κινητοποίηση του ανιόν κόλον και του τερματικού ειλεού προς την μέση για την αποκάλυψη των λαγόνιων αγγείων, της αορτής και της IVC. Στην εξω – περιτοναϊκή τοποθέτηση του μοσχεύματος, πραγματοποιείται τομή σε σχήμα J στην δεξιά ή την αριστερή πλευρά της κοιλιακής χώρας και το περιτόναιο κινητοποιείται μεσαία και προς τα πάνω για την έκθεση του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος με τα αιμοφόρα αγγεία του λήπτη (Jalanko, Mattila and Holmberg, 2016). Τα προτεινόμενα πλεονεκτήματα της εξω – περιτοναϊκής τεχνικής είναι η μειωμένη συχνότητα εμφάνισης πρώιμων και όψιμων γαστρεντερικών επιπλοκών, όπως ο ειλεός και η απόφραξη του λεπτού εντέρου, και η ικανότητα συνέχισης της περιτοναϊκής κάθαρσης (Peritoneal Dialysis, PD) κατά την μετεγχειρητική περίοδο (Tanabe et al., 1998).

Μετά την τοποθέτηση ASK σε ένα παιδί, μπορεί να παρουσιαστούν προκλήσεις στο πρωτογενές κλείσιμο – χωρίς τάση – του κοιλιακού τοιχώματος. Για να ξεπεραστεί αυτό το ζήτημα έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές, όπως τα “muscle faps” και τα βιοπροσθετικά πλέγματα, με αποδεκτή επιτυχία (Donati – Bourne, Roberts and Coleman, 2014). Μια τεχνικά υγιής αγγειακή αναστόμωση είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της μεταμόσχευσης νεφρού. Στα παιδιά, ως αγγεία εισροής και εκροής προτιμώνται μεγάλης – διαμέτρου αρτηρίες και φλέβες όπως η αορτή, η IVC και τα λαγόνια αγγεία. Σε βρέφη ή πολύ μικρά παιδιά, μπορεί να υπάρχει μία αξιοσημείωτη ασυμφωνία μεταξύ του διαμετρήματος των αιμοφόρων αγγείων του λήπτη και των νεφρικών αρτηριών και φλεβών του δότη. Κατά τη σύγκριση των μεγεθών, η αορτή σε ένα βρέφος θα έχει διάμετρο ίση με μια νεφρική αρτηρία του ενήλικα και η νεφρική φλέβα του ενήλικα μπορεί να έχει διάμετρο τριπλάσια από την IVC ενός βρέφους. Όταν το ASK μεταμοσχεύεται σε μικρό παιδί, είναι σημαντικό να αποφευχθεί η πλεονασματικότητα στο αγγειακό μίσχο, για την αποφυγή συστροφής, η οποία μπορεί να επισπεύσει τη θρόμβωση. Η δεξιά νεφρική φλέβα διαθέτει βραχύ και λεπτό τοίχωμα, αφήνοντας μία περιχειρίδα (cuff) της IVC του δότη, και κατά επέκταση καθιστώντας την αναστόμωση πιο εύκολη. Τόσο οι φλεβικές όσο και οι αρτηριακές αναστομώσεις πραγματοποιούνται με λεπτά, μονόινα, μη – απορροφήσιμα ράμματα, ενώ προτιμάται να γίνεται

τουλάχιστον το ήμισυ της αρτηριακής αναστόμωσης με διακεκομμένα ράμματα για να αποφευχθεί η περίπαση (Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006).

Η διαδοχική σύσφιξη της φλέβας και έπειτα της αρτηρίας του λήπτη, αντί για την σύσφιξη και των δύο στην αρχή της αναστόμωσης περιορίζει το χρόνο της ισχαιμίας των κάτω άκρων και την προκύπτουσα μεταβολική οξέωση. Η αιμόστασης της γραμμής του ράμματος της φλέβας πριν από την αρτηριακή αναστόμωση παρέχει μεγαλύτερη πρόσβαση και ικανότητα πραγματοποίησης ελιγμών για πρόσθετη τοποθέτηση ραμμάτων (Πίνακας 4) (Salvatierra, Millan and Concepcion, 2006).

Πίνακας 3: Περίληψη βασικών τεχνικών συμβουλών για την εμφύτευση αλλομοσχεύματος σε παιδιά (Gunawardena et al., 2021)

Αποφυγή πλεονασμού στη νεφρική αρτηρία και φλέβα του δότη
Επιλογή μεγάλης – διαμέτρου αγγεία εκροής και εισροής στον λήπτη
Παρουσία cuff IVC με τη δεξιά νεφρική φλέβα του δότη
Αποφυγή διέλευσης της νεφρικής φλέβας πάνω από την νεφρική αρτηρία, ή το αντίστροφο
Πραγματοποίηση τουλάχιστον του 50% της αρτηριακής αναστόμωσης με διακεκομμένα ράμματα
Διαδοχική σύσφιξη της IVC και της αορτής για φλεβική και αρτηριακή αναστόμωση
Ψύξη του νεφρού κατά τη διάρκεια της αναστόμωσης
Έλεγχος της αιμόστασης της γραμμής του ράμματος της φλέβας πριν από την έναρξη της αρτηριακής αναστόμωσης
Κλείσιμο του κοιλιακού τοιχώματος χωρίς τάσεις (ενδέχεται να χρειαστεί τοποθέτηση “muscle faps” ή βιοπροσθετικού πλέγματος)
Περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή για παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο θρόμβωσης του αλλομοσχεύματος

1.7.5 Πρόληψη θρόμβωσης του αλλομοσχεύματος

Η θρόμβωση του αλλομοσχεύματος είναι μια κύρια αιτία πρόιμης απώλειας μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά. Σύμφωνα με δεδομένα μεταμοσχεύσεων νεφρού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ), από το 1996 έως το 2001, η θρόμβωση του αλλομοσχεύματος ήταν η κύρια αιτία απώλεια μοσχεύματος σε παιδιά. Ένα ιστορικό περιτοναϊκής κάθαρσης, η νεαρή ηλικία του δότη και η ηλικία του λήπτη, τα όργανα από αποβιώσαντες δότες

και οι παρατεταμένοι χρόνοι ψυχρής ισχαιμίας έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για αυτήν την επιπλοκή (McDonald et al., 2003).

Σε μεταμοσχεύσεις νεφρού σε ενήλικες, οι θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν συσχετιστεί με θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμες μεγάλες μελέτες που να διερευνούν αυτή την έκβαση σε μεταμοσχεύσεις νεφρού σε παιδιά (Kranz et al., 2006). Στη σειρά περιπτώσεων του Dick και των συνεργατών του (2005) αναφέρθηκαν εξαιρετικά αποτελέσματα μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε τρία παιδιά με κληρονομικές θρομβοφιλικές παθήσεις. Από κοινού, και τα τρία παιδιά έλαβαν περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή, η οποία συνεχίστηκε έως και 6 – 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Dick et al., 2005).

Η ηπαρίνη και η ασπιρίνη χρησιμοποιούνται προφυλακτικά για την πρόληψη της θρόμβωσης του αλλομοσχεύματος σε παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο αυτής της επιπλοκής (Kranz et al., 2006). Σύμφωνα με τον Kim και τους συνεργάτες του, δεν υπάρχει κανένα πρόσθετο όφελος της τακτικής περιεγχειρητικής αντιπηκτικής αγωγής σε μικρά παιδιά που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση του αλλομοσχεύματος (Kim et al., 2019). Αντίθετα, ο Esfandiar και οι συνεργάτες του (2012) που χρησιμοποίησαν εμπειρική θεραπεία με ηπαρίνη και ασπιρίνη σε 24 παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ανέφεραν μηδενικά θρομβωτικά επεισόδια (Esfandiar et al., 2012). Εντούτοις, δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων έναντι των αντιπηκτικών παραγόντων για την πρόληψη της θρόμβωσης του αλλομοσχεύματος στα παιδιά. Επιπλέον, επί του παρόντος, όσον αφορά την μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το ποιο είναι το καταλληλότερο αντιθρομβωτικό φάρμακο ούτε ποιος θα πρέπει να λάβει τέτοιου είδους θεραπεία (Robertson, 2015). Επομένως, θα πρέπει να εφαρμοστεί μία εξατομικευμένη προσέγγιση που να λαμβάνει υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας, ώστε να προσδιοριστεί η ανάγκη για περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή σε παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού (Gunawardena et al., 2021).

1.8 Συνδυασμός μεταμόσχευσης νεφρού και ήπατος

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί συνδυασμός μεταμόσχευσης ήπατος και νεφρού. Το μητρώο δεδομένων Analysis of the United Network for Organ Sharing αποκαλύπτει

ότι το 6.0% όλων των συνδυασμένων μεταμοσχεύσεων ήπατος – νεφρού στις Ηνωμένες Πολιτείες, μεταξύ 1998 και 2006, πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά (United States Organ Transplantation, 2011). Οι πιο συχνές ενδείξεις ήταν η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου – 1, η αυτοσωμική υπολειπόμενη πολυκυστική νόσος των νεφρών και η πρωτοπαθής ηπατική νόσος με μη – αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Άλλες ενδείξεις περιλάμβαναν συγγενή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω νόσου του Caroli, μεταβολικές παθήσεις των νεφρών για τις οποίες η μεταμόσχευση ήπατος αντιμετώπισε την ανεπάρκεια ενζύμου (για παράδειγμα, άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο) και μεταβολικές ασθένειες που επηρεάζουν και τα δύο όργανα (ανεπάρκεια άλφα – 1 αντιθρυψίνης, τυροσιναιμία) (Chava et al., 2009). Αρκετές σειρές έχουν αναφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα, με ευνοϊκότερες εκβάσεις σε παιδιά που υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης για λιγότερο από 5 χρόνια και που ήταν συνολικά σε καλή φυσική κατάσταση (Jamieson and European PHI Transplantation Study Group, 2005; Millan et al., 2003). Κατά τη σύγκριση ταυτόχρονων και διαδοχικών μεταμοσχεύσεων ήπατος – νεφρού, οι ταυτόχρονες μεταμοσχεύσεις φάνηκε να σχετίζονται με βελτιωμένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νεφρική λειτουργία του αλλομοσχεύματος (Simpson et al., 2006).

1.9 Παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση

Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, η λειτουργία του αλλομοσχεύματος, οι επιπλοκές των μεταμοσχεύσεων και οι παρενέργειες των ανοσοκατασταλτικών ουσιών θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά με τη μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας, του DSA και των τίτλων ιών (Lee and Kang, 2021).

1.9.1 Θρόμβωση

Η θρόμβωση σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι μια σοβαρή επιπλοκή, αντιπροσωπεύοντας την τρίτη αιτία αποτυχίας της μεταμόσχευσης (McDonald et al., 2003; Smith et al., 2006). Το ποσοστό αγγειακής θρόμβωσης σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχευμάτων νεφρού κυμαίνεται διεθνώς από 2 έως 12% και στις ΗΠΑ 7% (Afanetti et al., 2012; Gargah et al., 2011; Keller, Jorgensen and Jorgensen, 2012). Η προκαλούμενη από θρόμβωση – αποτυχία του μοσχεύματος παρατηρείται στο 1.9% των ζώντων δοτών και στο 3% των

αποβιωσάντων δοτών (NAPRTCS, 2010). Προσπάθειες εντοπισμού παραγόντων κινδύνου του δότη για αγγειακή θρόμβωση έχουν αποδώσει μικτά αποτελέσματα (Kamel et al., 2006; Keller, Jorgensen and Jespersen, 2012). Οι παράγοντες κινδύνου του λήπτη περιλαμβάνουν την μικρότερη ηλικία και την προϋπάρχουσα κατάσταση υπερπηκτικότητας (Adams, Mehls and Wiesel, 2004; Butani, Troppmann and Perez, 2013; Keller, Jorgensen and Jorgensen, 2012; Kranz et al., 2006; Mickelson et al., 2006). Μόλις εμφανιστεί, συχνά δεν είναι αναστρέψιμη, επομένως η έγκαιρη διάγνωση και η πρόληψη είναι πρωταρχικής σημασίας. Τα κύρια σημεία και συμπτώματα της θρόμβωσης περιλαμβάνουν άλγος, ολιγουρία, αζωταιμία ή θρομβοπενία. Η ταχεία διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με υπερηχογράφημα Doppler (Chu, 2011) και πρόωμη θρομβεκτομή για τη διάσωση του μοσχεύματος. Όσον αφορά την πρόληψη, συνιστάται η προφυλακτική χρήση αντιπηκτικών παραγόντων, όπως η ηπαρίνη και η ασπιρίνη, μεταξύ άλλων (Lee and Kang, 2021).

1.9.2 Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος

Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος ορίζεται ως η ανάγκη για θεραπεία κάθαρσης την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση. Σε παιδιατρικούς λήπτες, έχει παρατηρηθεί ένα ποσοστό καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος της τάξης του 5% και 15% μετά από μεταμόσχευση από ζώντα και αποβιώσαντα δότη, αντίστοιχα. Οι παράγοντες κινδύνου για καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος περιλαμβάνουν τον παρατεταμένο χρόνο ψυχρής ισχαιμίας (> 24 ώρες), τον παρατεταμένο χρόνο θερμής ισχαιμίας και την περιεγχειρητική υπόταση. Επιπρόσθετα, οι ακραίες ηλικίες του δότη, δηλαδή δότες κάτω των 2 ετών και άνω των 50 ετών, σχετίζονται επίσης με υψηλότερο κίνδυνο καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος. Η χρήση του διαλύματος συντήρησης του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (University of Wisconsin) σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, σε σύγκριση με το παγωμένο διάλυμα Collins. Η διαφορική διάγνωση της καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος περιλαμβάνει τη νεφρική αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση, την υποτροπιάζουσα εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και την απόφραξη ή διαρροή ούρων (Sharma et al., 2013).

1.9.3 Απόρριψη αλλομοσχεύματος

Η απόρριψη του αλλομοσχεύματος νεφρού μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης ως υπεροξεία, οξεία και όψιμη απόρριψη και ανάλογα με τον κύριο παράγοντα σε διακυττάρων μεσολαβούμενη απόρριψη και διααντισωμάτων μεσολαβούμενη απόρριψη. Η υπεροξεία απόρριψη με προσχηματισμένα αντισώματα έναντι των HLA ή ABO πρακτικά δεν εμφανίζεται πλέον λόγω της ανάπτυξης ανοσολογικών αξιολογήσεων. Η οξεία απόρριψη έχει επίσης μειωθεί σημαντικά, τα τελευταία 30 έτη, λόγω των ισχυρών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (Dharnidharka, Stablein and Harmon, 2004). Ωστόσο, εξακολουθεί να εμφανίζεται πιθανώς λόγω μικτών ανοσολογικών αποκρίσεων και αποτελεί την κύρια αιτία της δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος, που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία (Lee and Kang, 2021).

Η οξεία απόρριψη εμφανίζεται συνήθως εντός 3 μηνών από τη μεταμόσχευση. Σε οξεία απόρριψη, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ μπορεί να παρουσιαστούν πυρετός, υπέρταση, πρωτεϊνουρία, ολιγουρία και ευαισθησία του μοσχεύματος, που υποδεικνύουν σοβαρή φλεγμονή, πιθανώς από τη μη – συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή (Gulati and Sarwal, 2010). Η κύρια μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο της απόρριψης είναι η αυξημένη εργαστηριακή επιτήρηση, με αυξημένες συγκεντρώσεις κρεατινίνης να απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Η οριστική διάγνωση της απόρριψης λαμβάνεται με βιοψία του αλλομοσχεύματος νεφρού, αποκαλύπτοντας διάμεση διήθηση από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, σωληναρίτιδα και αγγειίτιδα από T – κύτταρα (σε διακυττάρων μεσολαβούμενη απόρριψη) (Birk et al., 2004). Η υποενδοθηλιακή διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων είναι επίσης χαρακτηριστικό εύρημα. Ομοίως με την μεταμόσχευση νεφρού σε ενήλικες, το σχήμα Banff χρησιμοποιείται για την περιγραφή της ταξινόμησης και της σοβαρότητας της απόρριψης (Solez et al., 2008).

Η οξεία απόρριψη είναι πιο συχνά απόρριψη με τη μεσολάβηση των T – κυττάρων (διακυττάρων μεσολαβούμενη απόρριψη) και χαρακτηρίζεται από οξεία σωληναρίτιδα και διάμεση φλεγμονή (Sharma et al., 2013). Η όψιμη οξεία απόρριψη οφείλεται συχνότερα σε μη – συμμόρφωση με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και τείνει να εμφανίζεται ως επιθετική μικτή διήθηση με στοιχεία χυμικής απόρριψης (Sarwal et al., 2003). Η διααντισωμάτων μεσολαβούμενη απόρριψη χαρακτηρίζεται ιστολογικά από μία περισωληναριακή διήθηση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, παράλληλα με εναπόθεση συμπληρώματος C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή

αγγεία. Αυτό το είδος είναι πιο συχνό μεταξύ πολύ ευαισθητοποιημένων ασθενών, σε επαναμεταμοσχεύσεις και μεταξύ μη – συμβατών με το σύστημα ABO δοτών ή δοτών με υψηλή αναντιστοιχία (Moudgil, 2012).

Η δια κυττάρων μεσολαβούμενη οξεία απόρριψη είναι πιο εύκολο να αντιμετωπιστεί σε σύγκριση με τη δια αντισωμάτων μεσολαβούμενη οξεία απόρριψη (Sharma et al., 2013). Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της οξείας δια κυττάρων μεσολαβούμενης απόρριψης περιλαμβάνουν ενδοφλέβια στεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη 10 – 15 mg / kg / ημέρα για τρεις ημέρες), κορτικοστεροειδή και αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (για ανθεκτικές στα στεροειδή ή σοβαρές απορρίψεις, 1.5 mg / kg / ημέρα για 5 – 7 ημέρες). Η δια αντισωμάτων μεσολαβούμενη απόρριψη σχετίζεται με την παραγωγή του DSA. Συχνά συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία και αζωταιμία και σε βιοψία νεφρού χαρακτηρίζεται από εναπόθεση DSA (+) και C4d σε τριχοειδή αγγεία. Η εντατικοποίηση της ανοσοκαταστολής, η πλασμαφαίρεση, η IVIG και η ριτουξιμάμπη αποτελούν θεραπευτικές επιλογές, αλλά η δια αντισωμάτων μεσολαβούμενη απόρριψη συνήθως προέρχεται από ανεπαρκή ανοσοκαταστολή, όπως ανεπαρκής δόση ή μη – συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και είναι συχνά ανθεκτική (Lee and Kang, 2021).

Στην κοόρτη NAPRTCS, σημειώθηκε 46% επικράτηση τουλάχιστον ενός επεισοδίου οξείας απόρριψης. Οι λήπτες μοσχευμάτων από αποβιώσαντα δότη παρουσίασαν περισσότερες απορρίψεις, σε σύγκριση με τους λήπτες μοσχευμάτων από ζώντες δότες (51% έναντι 41%, αντίστοιχα). Τα επεισόδια απόρριψης οδήγησαν σε απώλεια του μοσχεύματος στο 5 – 7% των παιδιατρικών ληπτών, ενώ επιτυχής αναστροφή της απόρριψης σημειώθηκε στο 45 – 52% των ασθενών. Η απόρριψη του μοσχεύματος ήταν πιο κοινή μεταξύ των Αφροαμερικανών ληπτών, παιδιών άνω των 24 μηνών, ασθενών με μία ή δύο αναντιστοιχίες HLA – DR και ασθενών που δεν λάμβαναν επαγωγική θεραπεία ανοσοκαταστολής (Sharma et al., 2013).

1.9.4 Λοίμωξη

Ενώ το ποσοστό απόρριψης έχει μειωθεί λόγω της ανάπτυξης νέων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, ο κίνδυνος μόλυνσης έχει αυξηθεί. Ειδικότερα, οι λοιμώδεις επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παιδιατρικούς λήπτες. Κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού

συστήματος, οι λοιμώξεις από πληγές και οι πνευμονίες είναι οι πιο συχνές. Μεταξύ 1 – 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, λόγω της ισχυρής ανοσοκαταστολής, μπορεί να αναπτυχθούν μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από τον κυτταρομεγαλοϊό (Cytomegalovirus, CMV), τον ιό Epstein Barr (Epstein Barr Virus, EBV), τον ιό του απλού έρπητα, τον ιό της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα και τον ιό πολυώματος (Polyoma Virus BK). Μετά από αυτή την κρίσιμη περίοδο, ο επιπολασμός των λοιμώξεων φαίνεται να είναι παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού (Fonseca – Aten and Michaels, 2006).

Τα παιδιά είναι συχνά ευπαθή σε αυτές τις κοινές λοιμώξεις και μπορεί να προσβληθούν κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής ή λοίμωξης μέσω του αλλομοσχεύματος, με αποτέλεσμα σοβαρές ασθένειες (Lee and Kang, 2021). Η λοίμωξη από CMV, EBV και BK μπορεί να αποτελέσει αυξημένη απειλή για παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση (Sharma et al., 2013). Η λοίμωξη από τον CMV βρέθηκε ότι εμφανίζεται στο 22% όλων των παιδιατρικών ληπτών μοσχεύματος νεφρού πριν από προφύλαξη – ρουτίνας (Fonseca – Aten and Michaels, 2006). Η ιαμμία του CMV σχετίζεται με δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος, αύξηση των οξειών απορρίψεων, υπέρταση, απώλεια μοσχεύματος, κυτταροπενία ή CMV νόσο του πνεύμονα, του ήπατος ή του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί να αντιμετωπιστεί με γκανσυκλοβίρη (Li et al., 2007). Η παρακολούθηση των ιικών φορτίων του CMV για την ανίχνευση υποκλινικής νόσου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση του αλλομοσχεύματος (Kranz et al., 2008; Li et al., 2007; Smith et al., 2010).

Η λοίμωξη από τον EBV σχετίζεται με λεμφοπολλαπλασιαστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση. Η λοίμωξη από τον ιό BK, εμφανίζεται στο 4.6% των μεταμοσχεύσεων νεφρού σε παιδιά, προκαλεί δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος, υδρονέφρωση ή αιμορραγική κυστίτιδα (Lee and Kang, 2021). Η νεφροπάθεια από τον ιό BK μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μοσχεύματος σε έως και 11% των παιδιατρικών ασθενών (Fogeda et al., 2007; Smith et al., 2007). Η ασυμπτωματική ιαμμία παρατηρείται στο 7% των υγιών ατόμων και στο 28% των ληπτών μοσχεύματος νεφρού (Dharnidharka, Abdulnour and Araya, 2011; Fogeda et al., 2007). Οι λήπτες χωρίς αντισώματα έναντι αυτών των ιών είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι και αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή το αλλομόσχευμα (Lee and Kang, 2021).

Σε μία ανασκόπηση του μητρώου της Γαλλίας, οι λοιμώξεις αντιπροσώπευαν το 33% της συνολικής θνησιμότητας σε μία περίοδο παρακολούθησης 70 μηνών (Allain – Launay et al., 2009). Ως εκ τούτου, για λοιμώξεις που επικρατούν στην κοινότητα απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας και επαγρύπνησης και απαιτείται η έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Οι βασικοί εμβολιασμοί θα πρέπει να αναβάλλονται για 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, εκτός από το εμβόλιο κατά της γρίπης, το οποίο μπορεί να χορηγηθεί μετά από ένα μήνα. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς αντενδείκνυνται μετά τη μεταμόσχευση. Τα μέλη της οικογένειας πρέπει να εμβολιάζονται με αντιγριπικό εμβόλιο ετησίως (Sharma et al., 2013). Παράλληλα, κρίνεται απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των τίτλων των ιών (μηνιαίως κατά τους πρώτους 6 μήνες, κάθε 3 μήνες κατά τον πρώτο χρόνο, και έπειτα ετησίως ή όταν υπάρχει κλινική υποψία). Όταν εντοπιστεί η ιογενής λοίμωξη, η ανοσοκαταστολή θα πρέπει να τροποποιηθεί και να ακολουθήσει άμεση θεραπεία. Ευκαιριακές λοιμώξεις όπως ο ιός του απλού έρπητα, ο ιός του έρπητα ζωστήρα και η πνευμονία είναι επίσης κοινές (Lee and Kang, 2021).

1.9.5 Υποτροπιάζουσα νόσος μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά

Η υποτροπιάζουσα σπειραματονεφρίτιδα σε παιδιά με μεταμόσχευση νεφρού είναι μία από τις κύριες αιτίες απώλειας του αλλομοσχεύματος. Ειδικότερα, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση (Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS), το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS) και ασθένειες όπως η μεμβrano – πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα και η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία είναι γνωστό ότι υποτροπιάζουν μετά τη μεταμόσχευση. Επομένως, όταν εξετάζεται η μεταμόσχευση, θα πρέπει να συζητηθεί η πιθανότητα υποτροπής. Από την άλλη πλευρά, η FSGS λόγω γενετικών αιτιών δεν υποτροπιάζει, και η μεταμόσχευση ήπατος για aHUS λόγω του παράγοντα H (ή I) του συμπληρώματος και για πρωτοπαθή υπεροξαλουρία μπορεί να αποτρέψει την υποτροπή. Ο ανταγωνιστής C5 είναι επίσης διαθέσιμος για να αποτρέψει την υποτροπή του aHUS (Lee and Kang, 2021).

1.9.6 Κακοήθεια

Στη βάση δεδομένων NAPRTCS, το 2.4% των παιδιατρικών ληπτών μοσχεύματος νεφρού παρουσίασαν κακοήθεια. Πάνω από το 50% όλων των κακοηθειών σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος νεφρού είναι PTLD.2 Οι μη – λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές περιλαμβάνουν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το σάρκωμα Kaposi, το μελάνωμα και άλλους σπάνιους όγκους (Buell, Gross and Woodle, 2005). Ο διάμεσος χρόνος ανάπτυξης των PTLD και των μη – λεμφοπολλαπλασιαστικών διαταραχών είναι 12.7 και 17.0 μήνες, αντίστοιχα (NAPRTCS, 2010). Ο EBV είναι ένας ευρέως αναγνωρισμένος αιτιολογικός παράγοντας και η ορολογία EBV κατά τη μεταμόσχευση με θετικότητα δότη και αρνητικότητα λήπτη (D+ / R-), καθώς και η χρήση επαγωγικής θεραπείας ανοσοκαταστολής σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά PTLD (Cherikh et al., 2003; Cleper et al., 2012; McDonald et al., 2008). Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει την απόσυρση των στεροειδών για την μείωση της συνολικής ανοσοκαταστολής και, κατά επέκταση, την μείωση της επίπτωσης της PTLD (Grenda and Webb, 2010; McDonald et al., 2008). Ενώ κανένας μεμονωμένος ανοσοκατασταλτικός παράγοντας δε μπορεί να προκαλέσει PTLD, μια μεγαλύτερη αθροιστική δόση συντήρησης αυξάνει τον κίνδυνο της PTLD. Μελέτες έχουν προτείνει ότι οι αναστολείς mTOR, όπως το σιρόλιμους, μπορεί να παρέχουν προστασία έναντι της PTLD, μέσω της δράσης τους έναντι στον EBV (Kauffman et al., 2005; Nepomuceno et al., 2003). Η θεραπεία για PTLD περιλαμβάνει ελαχιστοποίηση της ανοσοκαταστολής και χρήση αντί – CD 20 παραγόντων όπως η ριτουξιμάμπη (Choquet et al., 2006; Dharnidharka and Araya, 2009).

1.9.7 Ουρολογικές επιπλοκές

Οι ουρολογικές επιπλοκές περιλαμβάνουν απόφραξη ή διαρροή ούρων, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και ουρολιθίαση. Η επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 3% και 15% και συσχετίζεται με την παρουσία προμεταμοσχευτικής αποφρακτικής ουροπάθειας ή δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης (Dalgic et al., 2006; Englesbe et al., 2008; Khositseth et al., 2007; Routh et al., 2013). Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μετά από μεταμόσχευση μπορεί να είναι ένδειξη κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και μπορεί να επιβεβαιωθεί με ουρηθροκυστογράφημα (Alam and Sheldon, 2008; Barrero et al., 2007). Θεραπεία για μείωση του βαθμού της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης συνίσταται σε

χειρουργική επιμήκυνση της υποβλεννογόνιας σήραγγας, η οποία δεν έχει βρεθεί να επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση του μοσχεύματος (Barrero et al., 2007; Englesbe et al., 2008).

Κεφάλαιο 2: Διαχείριση παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι αποδεκτή ως θεραπευτική επιλογή για παιδιά με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD), καθώς παρέχει μία καλύτερη ποιότητα ζωής και βελτιώνει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση, σε σύγκριση με άλλους τύπους θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) (Horslen et al., 2007). Ο αριθμός των παιδιών που υποβάλλονται σε επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού αυξάνεται σταθερά, με αποτέλεσμα πολλοί γενικοί παιδίατροι έρχονται πλέον αντιμέτωποι με παιδιά με αλλομόσχευμα νεφρού στην κλινική τους πρακτική. Αν και η ιατρική περίθαλψη που έπεται μετά τη μεταμόσχευση παρέχεται κυρίως από μεταμοσχευτικές ομάδες, η ιατρική φροντίδα από γενικούς παιδίατρους είναι ιδιαίτερα σημαντική, ειδικά για παιδιά που διαμένουν μακριά από κέντρα μεταμόσχευσης. Καθώς αυτά τα παιδιά απαιτούν παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες και είναι ευαίσθητα σε διάφορα ειδικά κλινικά προβλήματα, είναι επιτακτική ανάγκη οι πάροχοι πρωτοβάθμιας περίθαλψης και οι παιδίατροι να είναι ενημερωμένοι σχετικά τις ειδικές ανάγκες τους και να είναι ικανοί να παρέχουν κατάλληλη υγειονομική περίθαλψη και φροντίδα (Lau et al., 2012).

2.1 Ζητήματα υγείας – φροντίδας

2.1.1 Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Μετά την μεταμόσχευση νεφρού τα παιδιά χρειάζονται παρατεταμένη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, με τις μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες να αποτελούν μία πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Η κατάσταση περιπλέκεται από το γεγονός ότι τα παιδιά χρειάζονται συχνά συνταγογράφηση φαρμάκων για διάφορες κλινικές συνθήκες, καθιστώντας πιο κρίσιμη την ενημέρωση των παιδιάτρων για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (Lau et al., 2012).

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, τα περισσότερα κέντρα έχουν ξεκινήσει να χρησιμοποιούν πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά αντισώματα για την επαγωγική θεραπεία (Gulati and Sarwal, 2010). Λόγω των επιπλοκών και των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των αντισωμάτων, οι περισσότεροι παιδιατρικοί ασθενείς δεν υποβάλλονται σε επαγωγική θεραπεία, ωστόσο, είναι πολύ πιθανό να

λαμβάνουν θεραπείες συντήρησης της ανοσοκαταστολής (Harmon et al., 2006; Webster et al., 2005). Μέχρι πρόσφατα, οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες στη μεταμόσχευση νεφρού αποτελούνταν κυρίως από έναν συνδυασμό τριών φαρμάκων· κορτικοστεροειδών, ενός αναστολέα καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και ενός αναστολέα σύνθεσης του DNA (αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολάτη μοφετίλ). Εντούτοις, η δημοτικότητα της κυκλοσπορίνης και της αζαθειοπρίνης έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια (Gulati and Sarwal, 2010). Παράλληλα, το σιρόλιμους, το οποίο κάποτε ήταν αρκετά δημοφιλές στην μεταμοσχευτική κοινότητα ως υποψήφιος παράγοντας διατήρησης του αναστολέα της καλσινευρίνης, χρησιμοποιείται πλέον λιγότερο συχνά λόγω της υψηλής συσχέτισης του με χειρουργικές επιπλοκές όπως λεμφοκίλες και κακή επούλωση πληγών (Knight et al., 2007). Επιπλέον, οι πρόσφατες ανησυχίες για την πιθανή επίδραση του στη μείωση της σπερματογένεσης στους άνδρες – ασθενείς έχουν αποθαρρύνει τη χρήση του σε ορισμένα κέντρα μεταμόσχευσης (Zuber et al., 2008). Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του 2010 από την NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), η πλειοψηφία των παιδιών στις 30 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού λαμβάνουν έναν συνδυασμό πρεδνιζόνης, τακρόλιμους και μυκοφαινολάτης μοφετίλ, με ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτών να λαμβάνει κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη ή σιρόλιμους (Lau et al., 2012).

Αν και τα κορτικοστεροειδή είναι το κύριο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της απόρριψης, η χρήση τους δεν είναι επιθυμητή λόγω των σημαντικών τους παρενεργειών, με πολλά κέντρα μεταμόσχευσης να έχουν εξαλείψει την ένταξή τους στα ανοσοκατασταλτικά τους σχήματα (Lau et al., 2007; Lau et al., 2010a). Εντούτοις, εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλεια μιας τέτοιας στρατηγικής, δεδομένου του κινδύνου πιο έντονων κατασταλτικών επιδράσεων της μυκοφαινολάτης μοφετίλ απουσία κορτικοστεροειδών (Lau et al., 2010a; Lau et al., 2010b), με μελέτες να επιδεικνύουν υψηλότερη συχνότητα λευκοπενίας και αναιμίας, καθώς και απαίτηση θεραπείας με ερυθροποιητίνη, σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα που αποφεύγουν ή ελαχιστοποιούν τη χρήση στεροειδών (Lau et al., 2012).

Οι παιδίατροι θα πρέπει να έχουν γνώση σχετικά με τις πιθανές παρεμβολές πολλών φαρμάκων στα θεραπευτικά επίπεδα των ανοσοκατασταλτικών. Η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους μεταβολίζονται στο ήπαρ από τα συστήματα του κυτοχρώματος P450 IIIA. Ως εκ τούτου, φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν αυτό το σύστημα ενζύμων θα τροποποιήσουν τα επίπεδα τους στο αίμα. Ο Πίνακας 5 απεικονίζει τα κοινά φάρμακα που παρεμβαίνουν με τους αναστολείς καλσινευρίνης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον, υπάρχουν και άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα που μπορούν δυνητικά να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας, εάν χορηγούνται ταυτόχρονα με αναστολείς καλσινευρίνης. Τέτοια φάρμακα περιλαμβάνουν άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες όπως τις αμινογλυκοσίδες, τα μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs, NSAIDs), τις αμφοτερικίνες, την σιπροφλοξασίνη και τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα (Christians et al. ,2002; Gaston, 2001). Τέλος, αντιόξινα, όπως ο άργγρος και το μαγνήσιο, μπορούν να αναστείλουν την απορρόφηση των αναστολέων καλσινευρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα χωριστά (Lau et al., 2012).

Πίνακας 4: Κοινώς χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη γενική πρακτική, τα οποία αλληλεπιδρούν με αναστολείς καλσινευρίνης (Gaston, 2001)

Αντιβιοτικά Κυρίως μακρολίδες: ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη <i>Σημείωση:</i> η αλληλεπίδραση με την αξιθρομυκίνη είναι συνήθως ελάχιστη
Αζολικά αντιμυκητιακά Φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη <i>Σημείωση:</i> η αλληλεπίδραση με την αμλοδιπίνη είναι συνήθως ελάχιστη
Άλλα ανοσοκατασταλτικά Σιρόλιμους
Άλλα Γκρέιπφρουτ / χυμός, σιμετιδίνη, σισαπρίδη, μετοκλοπραμίδη, θεοφυλλίνη
Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα των αναστολέων καλσινευρίνης στο πλάσμα Αντιβιοτικά: ριφαμπικίνη, ισωνιαζίδη, κεφαλοσπορίνες, ιμιπενέμη Αντισπασμωδικά: φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη

2.1.2 Πυρετός σε παιδιά με αλλομόσχευμα νεφρού

Οι αιτιολογίες του πυρετού σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες είναι πολύ διαφορετικές, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση. Σε μια μελέτη από τη Μινεσότα, μεταξύ ληπτών αλλομοσχευμάτων νεφρού ηλικίας άνω των 13 ετών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν λόγω πυρετού, οι πιο κοινές αιτίες ήταν ιογενείς, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις, ακολουθούμενες από απόρριψη αλλομοσχεύματος, κακοήθεια και φαρμακευτικό πυρετό (Peterson et al., 1981). Η διαχείριση του πυρετού πρέπει να είναι εξατομικευμένη.

2.2 Αντιμετώπιση λοιμώξεων σε λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού

Η λοίμωξη μετά από μεταμόσχευση παραμένει μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων κατά τα πρώτα 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ των ενηλίκων υπολογίστηκε ότι ήταν 45 ανά 100 ασθενείς – έτη (Snyder et al., 2009), με τις σοβαρές λοιμώξεις να ήταν υπεύθυνες για το 16% της θνησιμότητας μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Knoll, 2008). Αν και η λοίμωξη μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή, τα παιδιά είναι πιο ευάλωτα σε σοβαρές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις κατά τους πρώτους 3 έως 6 μήνες (Snyder et al., 2009). Σύμφωνα την Ετήσια Έκθεση NAPRTCS (2010), κατά τους πρώτους 5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, το 45.6% των παιδιών με μεταμόσχευση από ζώντα δότη εισήχθη ξανά στο νοσοκομείο με βακτηριακή (11.7%), ιογενή (12.3%) και μυκητιακή (0.7%) λοίμωξη. Παρόμοια ποσοστά παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη (NAPRTCS, 2010).

2.2.1 Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι βακτηριακές λοιμώξεις συναντώνται συχνότερα σε παιδιατρικούς λήπτες αλλομοσχευμάτων νεφρού με προϋπάρχουσες χρόνιες ασθένειες. Μεταξύ των παιδιών με βακτηριακές λοιμώξεις, οι λοιμώξεις από τραύματα και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι οι κύριες αιτίες επανεισαγωγής μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Alangaden et al., 2006; Chavers et al., 2007; Dantas et al., 2006; Valera et al., 2006). Παρά την υψηλότερη

συχνότητα των επιπλοκών λόγω τραύματος, μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν σιρόλιμους, η συνολική συχνότητα των λοιμώξεων λόγω τραύματος έχει βελτιωθεί, λόγω ενός συνδυασμού καλύτερων χειρουργικών τεχνικών και της συνετής χρήσης αντιβιοτικής προφύλαξης (Lyerona et al., 2008). Ωστόσο, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος εξακολουθούν να είναι συχνές, και κυμαίνονται από 30% έως 40% μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά σε περιπτώσεις παρουσίας ουρητηρικού στεντ (Rivera – Sanchez et al., 2010; Silva et al., 2010). Ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης – σουλφαμεθοξαζόλης ([Trimethoprim, TMP], Sulfamethoxazole [SMX]) χορηγείται συνήθως κατά τους πρώτους 3 έως 6 μήνες προφυλακτικά έναντι της πνευμονίας. Εντούτοις, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού TMP – SMX στην πρόληψη άλλων βακτηριακών λοιμώξεων (Lau et al., 2012).

2.2.2 Πνευμονία από πνευμονοκύστη

Η πνευμονία από πνευμονοκύστη είναι μία σοβαρή λοίμωξη που προκαλείται από το *Pneumocystis jirovecii*. Ασθενείς με πνευμονία από πνευμονοκύστη μπορεί να παρουσιάσουν με πυρετό, μη – παραγωγικό βήχα, απώλεια σωματικού βάρους και νυκτερινή εφίδρωση. Με τη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με TMX – SMX σε όλους τους λήπτες μοσχεύματος, η εν λόγω λοίμωξη παρατηρείται όλο και πιο σπάνια (Goto and Oka, 2011).

2.2.3 Ιογενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με ανοσοκαταστολή

Οι λήπτες μοσχευμάτων είναι επίσης επιρρεπείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις λόγω της ανοσοκατασταλμένης κατάστασής τους. Καθώς η παρουσίαση ιογενών λοιμώξεων μπορεί να είναι ευμετάβλητη, παιδιά με εμμένων και ανεξήγητο πυρετό θα πρέπει να παραπέμπονται στην ομάδα μεταμοσχεύσεων για ακριβή διάγνωση και άμεση θεραπεία (Lau et al., 2012).

2.2.4 Λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό

Ο κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus, CMV) είναι η πιο κοινή ιογενής αιτία λοίμωξης σε λήπτες μοσχευμάτων και συστηματικές ασθένειες, όπως η κολίτιδα, έχουν αναφερθεί σε έως και το 50% των προσβληθέντων ασθενών (Kranz et al., 2008). Η λοίμωξη μπορεί να είναι πρωτογενής που αποκτάται από το μόσχευμα (νεφρό) του δότη ή να οφείλεται σε επανενεργοποίηση της λανθάνουσας νόσου. Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν παρατεταμένο πυρετό, γενική δυσφορία, κακή όρεξη και μυοσκελετικό πόνο. Τα εργαστηριακά αποτελέσματα χαρακτηρίζονται από λευκοπενία, άτυπη λεμφοκυττάρωση και θρομβοπενία. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται συνήθως από αυξημένους τίτλους CMV που ανιχνεύονται με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). Η επίπτωση και η σοβαρότητα της λοίμωξης από CMV έχει μειωθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της διαθεσιμότητας περισσότερο ισχυρών αντιικών, όπως η βαλγκανσυκλοβίρη, και της ενσωμάτωσης προφυλακτικής αγωγής υπερανοσοσφαιρινών (CytoGam) (De Keyzer et al., 2011).

2.2.5 Λοιμώξεις από τον ιό Epstein barr

Σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η σοβαρότητα της λοίμωξης από τον ιό Epstein barr (Epstein Barr Virus, EBV) μπορεί να ποικίλλει από ήπια συμπτώματα που ομοιάζουν με λοιμώδη μονοπυρήνωση έως πολύ πιο σοβαρή ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας και των λεμφοπολλαπλασιαστικών ασθενειών μετά τη μεταμόσχευση (Post – Transplant Lymphoproliferative Diseases, PTLD). Οι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για PTLD περιλαμβάνουν την νεαρή ηλικία κατά τη μεταμόσχευση, τον μη – ανοσοποιημένο λήπτη αλλομοσχεύματος από δότη θετικό στον EBV και τα πολλαπλά επεισόδια οξείων απορρίψεων που απαιτούν επιθετική ανοσοκαταστολή (Kremers et al., 2006). Η λοίμωξη από EBV θα πρέπει να είναι στη λίστα των διαφορικών διαγνώσεων σε οποιοδήποτε παιδί μετά από μεταμόσχευση νεφρού με πυρετό, ειδικά όταν σχετίζεται με λεμφαδενοπάθεια και / ή πυώδη αμυγδαλίτιδα. Περαιτέρω διάγνωση προτείνεται με αύξηση του τίτλου του ιού με PCR. Η διάγνωση συνήθως απαιτεί ιστολογική εξέταση και εξέταση με ανοσοφθορισμό. Ως πρώτη – γραμμή θεραπεία συνιστάται η μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, συμπληρωματικά με χημειοθεραπεία, εάν κρίνεται απαραίτητο (Rostaing et al., 2011).

2.2.6 Λοίμωξη από ιό πολυώματος

Οι ιοί BK και JC είναι μέλη της οικογένειας των ιών πολυώματος. Σπάνια είναι παθογόνα σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια αλλά σε λήπτες αλλομοσχευμάτων μπορεί να εξελιχθούν σε νεφροπάθεια. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν στένωμα του ουρητήρα, διάμεση νεφρίτιδα και προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Προτείνεται διάγνωση με αύξηση του τίτλου του ιού με PCR και βιοψία νεφρού (Ryu et al., 2004).

2.2.7 Ιογενείς λοιμώξεις που αποκτώνται στην κοινότητα

Μετά την επανέναρξη του σχολείου και της φυσιολογικής κοινωνικής ζωής, τα παιδιά που συνεχίζουν την ανοσοκατασταλτική τους θεραπεία εκτίθεται συχνά σε κοινά παθογόνα όπως ο ιός της γρίπης, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και ο ροταϊός. Αυτές οι συχνά ήπιες ασθένειες μπορεί να καταστούν πολύ πιο σοβαρές σε παιδιά που εξακολουθούν να λαμβάνουν υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών θεραπειών. Επίσης, σε παιδιά χωρίς ανοσία, η λοίμωξη από τον ιό της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα μπορεί να προκαλέσει κεραυνοβόλα νοσήματα. Στο παρελθόν, για ασθενείς που εκτέθηκαν στον ιό της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα συνιστώνταν η χορήγηση ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (Varicella – Zoster Immune Globulin, VZIG) εντός 72 ωρών για την ελαχιστοποίηση ή την αποτροπή των συμπτωμάτων της νόσου. Ωστόσο, δεδομένου ότι η VZIG μπορεί να μην είναι διαθέσιμη, μια λογική εναλλακτική είναι η εμπειρική συνταγογράφηση αντιικών, ως η ακυκλοβίρη ή η βαλγκανσικλοβίρη, για συνολικά 3 εβδομάδες μετά την έκθεση (Boeckh, 2006; Weinstock et al., 2004).

2.3 Πυρετός και απόρριψη

Η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος εμφανίζεται αμέσως μετά την μεταμόσχευση και συμβαίνει λόγω της παρουσίας προϋπάρχοντων αντισωμάτων σε λήπτες έναντι των δοτών αλλομοσχεύματος. Ευτυχώς, η συχνότητα των οξέων απορρίψεων μειώνεται σταθερά όλα αυτά τα χρόνια. Το ποσοστό απόρριψης ήταν πάνω από 70% μεταξύ των ετών 1987 και 1990, και μειώθηκε στο 13% τα έτη 2007 έως 2010 (NAPRTCS, 2010). Εντούτοις, η πιθανότητα απόρριψης θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του παιδίατρου κατά την αξιολόγηση

εμπύρετων παιδιών με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού, καθώς τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά της απόρριψη όπως, η ευαισθησία του μοσχεύματος και η οξεία μείωση της παραγωγής των ούρων δεν παρατηρούνται πλέον συχνά στην κλινική πράξη (Nankivell and Alexander, 2010). Αντίθετα, τα περισσότερα παιδιά με οξεία απόρριψη παρουσιάζουν οξεία αύξηση της κρεατινίνης ορού, με τη βιοψία νεφρού να είναι απαραίτητη, στις περισσότερες των περιπτώσεων, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ορισμένα παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν υποκλινική απόρριψη, η οποία γίνεται εμφανείς μόνο με βιοψία (Nankivell et al., 2003). Ως εκ τούτου, όταν υπάρχει οποιαδήποτε υποψία, οι ασθενείς πρέπει να παραπεμφθούν αμέσως στα κέντρα μεταμόσχευσης (Lau et al., 2012).

Η χρόνια απόρριψη αλλομοσχεύματος είναι πλέον η κύρια αιτία απώλεια μοσχεύματος μεταξύ των παιδιών και μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας απόρριψης και ο συνεχής τραυματισμός (δευτερογενής σε ανεπαρκή ή υπερβολική ανοσοκαταστολή) είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας απόρριψης (Nankivell and Kuypers, 2011). Επίσης, μπορεί να είναι παρόντα πρόσθετα σημεία και συμπτώματα όπως οίδημα των κάτω άκρων, εύκολη κόπωση, αύξηση του σωματικού βάρους, επιδείνωση της υπέρτασης και αύξηση της πρωτεϊνουρίας (Lau et al., 2012).

2.4 Εμβολιασμοί

Ο εμβολιασμός μπορεί να αποτρέψει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε παιδιά που λαμβάνουν μακροχρόνια ανοσοκαταστολή. Αν και οι αποκρίσεις των αντισωμάτων μετά τους εμβολιασμούς μπορεί να μην είναι βέλτιστες σε παιδιά με χρόνιες νεφρικές παθήσεις, θα πρέπει να πραγματοποιούνται όσο το δυνατόν περισσότερες ανοσοποιήσεις – σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού – πριν από τη μεταμόσχευση (Gangappa et al., 2008; Molrine and Hibberd, 2001). Εμβόλια ζώντων ιών που περιλαμβάνουν ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά και ανεμοβλογιά δεν είναι ασφαλή για χορήγηση μετά τη μεταμόσχευση. Επομένως, αυτά τα εμβόλια πρέπει να πραγματοποιούνται όσο τα παιδιά αναμένουν για μεταμόσχευση. Συχνά όταν πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις σε πολύ μικρά παιδιά, το πρόγραμμα εμβολιασμού μπορεί να καθυστερήσει για μετά τη μεταμόσχευση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης

Μεταμόσχευσης (American Society of Transplantation, AST), τα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης ξαναρχίζουν τον εμβολιασμό με αδρανοποιημένα εμβόλια περίπου τρεις έως έξι μήνες μετά τη μεταμόσχευση, όταν οι δόσεις από τα ανοσοκατασταλτικά είναι συνήθως χαμηλότερες (Danzinger – Isakov, Kumar and AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009). Ο Πίνακας 6 απεικονίζει τα εμβόλια που θεωρούνται ασφαλή μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Μελέτες από παιδιατρικούς και ενήλικες λήπτες αλλομοσχευμάτων προτείνουν την πραγματοποίηση αναμνηστικών δόσεων ορισμένων εμβολίων για τη διατήρηση επαρκούς προστασίας (Diana et al., 2007; Gangappa et al., 2008; Posfay – Barbe and Siegrist, 2009).

Πίνακας 5: Εμβόλια που θεωρούνται ασφαλή μετά την μεταμόσχευση νεφρού (Danzinger – Isakov, Kumar and AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009)

Εμβόλια που θεωρούνται ασφαλή μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά • Εμβόλιο κατά του τετάνου και της διφθερίτιδας (Tetanus and diphtheria, Td) • Εμβόλιο κατά του τετάνου, της διφθερίτιδας και του κοκκύτη (Tetanus, Diphtheria, Pertussis, TDP) • Απενεργοποιημένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας (Inactivated Polio Vaccine, IPV) • Εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου (13δύναμο συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου) (13 – valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV13) • Συζευγμένο εμβόλιο κατά της αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου β (Hemophilus Influenza type B, HIB) • Απενεργοποιημένο εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης • Εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας Β • Εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας Α • Συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου • Εμβόλιο κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) • Εμβόλιο κατά του ιού της λύσσας
Εμβόλια που δε θεωρούνται ασφαλή μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε παιδιά • Εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς • Εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα • Εμβόλιο κατά της γρίπης με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς • Εμβόλιο κατά του ροταϊού • Εμβόλιο κατά της ιλαράς • Εμβόλιο κατά της παρωτίτιδας • Εμβόλιο κατά της ερυθράς • Εμβόλιο κατά της ευλογιάς • Εμβόλιο κατά της BCG • Εμβόλιο κατά του άνθρακα

2.4.1 Ειδικές εκτιμήσεις για εμβολιασμούς σε λήπτες αλλομοσχεύματος

Αν και τα περισσότερα παιδιά έχουν εμβολιαστεί κατά της ανεμοβλογιάς πριν από τη μεταμόσχευση, ορισμένοι ασθενείς παραμένουν μη – ανοσοποιημένοι και μπορεί να απαιτούν εκ νέου εμβολιασμό. Παρά ορισμένα ανέκδοτα δεδομένα που υποδηλώνουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοποίησης των παιδιών μετά τη μεταμόσχευση, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν επαρκεί για να υποστηρίξει την ασφάλεια του εμβολίου σε όλους τους ασθενείς (Kraft and Shaw, 2006; Weinberg et al., 2006). Οι λήπτες αλλομοσχευμάτων είναι επίσης επιρρεπής στην επανενεργοποίηση του έρπητα ζωστήρα, αλλά το εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα (Zostavax), το οποίο έχει εγκριθεί για χρήση σε ενήλικες με ανοσοανεπάρκεια, δεν έχει αποδειχθεί ασφαλές σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά (Lau et al., 2012). Σε παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού υπάρχουν επίσης ανεπαρκή δεδομένα που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου κατά του ροταϊού (Danzinger – Isakov, Kumar and AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009).

2.4.2 Ειδικές εκτιμήσεις για εμβολιασμούς σε μέλη της οικογένειας ληπτών αλλομοσχεύματος

Σε γενικές γραμμές, αδέρφια και στενές επαφές ληπτών αλλομοσχεύματος θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ετήσιων εμβολίων κατά της γρίπης. Η μόνη εξαίρεση είναι το από του στόματος εμβόλιο κατά του ιού της πολιομυελίτιδας, δεδομένου ότι ο ιός μπορεί να μεταδοθεί στον λήπτη του μοσχεύματος (Danzinger – Isakov, Kumar and AST Infectious Diseases Community of Practice, 2009).

2.5 Καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα (Sciarretta et al., 2010). Τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης ενέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών, με τον κίνδυνο να μην αναστρέφεται μετά τη μεταμόσχευση (Querfeld, 2004). Επιπρόσθετα, τα περισσότερα διαθέσιμα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, και ιδιαίτερα τα κορτικοστεροειδή, η τακρόλιμους και η σιρόλιμους, μπορεί να συμβάλλουν στην υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, τον

σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, αυξάνοντας περισσότερο τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών στα παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Chueh and Kahan, 2003; Fellstrom, 2001; Morales, 2005; Morales and Dominguez – Gil, 2005). Παιδιά με δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, δευτεροπαθώς στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αντιμετωπίζονται αρχικά με προσαρμογή της δόσης ή μεταστροφή σε άλλα φάρμακα. Επιπλέον, μπορεί να είναι απαραίτητες φαρμακολογικές θεραπείες, παράλληλα με αλλαγές στη διατροφή και στον τρόπο ζωής (Lau et al., 2012).

2.6 Γαστρεντερικά προβλήματα

Οι πιο συχνές γαστρεντερικές ενοχλήσεις σε παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι το κοιλιακό άλγος και η διάρροια. Αν και έχουν αναφερθεί σοβαρές ασθένειες, όπως η νέκρωση του οισοφάγου και η παγκρεατίτιδα, το πεπτικό έλκος είναι μακράν η πιο συχνή αιτία οξέος κοιλιακού άλγους (Trappe et al., 2007). Το πεπτικό έλκος, δευτερογενώς στα χορήγηση κορτικοστεροειδών, καθίσταται λιγότερο συχνό, λόγω της ταχείας μείωσης των δόσεων κορτικοστεροειδών και της χρήσης προστατευτικών παραγόντων. Εάν το κοιλιακό άλγος σχετίζεται με διάρροια και είναι ανθεκτικό στα αντιόξινα, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εξετάσουν άλλες αιτιολογίες, όπως ελκώδη κολίτιδα με επιλοίμωξη CMV (Lau et al., 2012). Η διάρροια καθίσταται πιο διαδεδομένη στα παιδιά μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ο CMV, ο ροταϊός και άλλα παθογόνα είναι σε θέση να προκαλέσουν σοβαρή διάρροια σε ανοσοκατασταλμένα παιδιά. Η συχνότητα της διάρροιας έχει παρατηρηθεί να είναι υψηλότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ως μέρος του θεραπευτικού τους σχήματος κατά της απόρριψης, η οποία μπορεί να οφείλεται στην αναστολή των διαιρέσεων των κυττάρων της κρύπτης στο κόλον (Helderman and Goral, 2002; Phatak et al., 2009). Οι ιατροί πρέπει να διαφοροποιήσουν εάν η υποκείμενη αιτία είναι λοιμώδης ή μη – λοιμώδης. Καθώς η μυκοφαινολάτη μπορεί να επιδεινώσει τη διάρροια, κατά την οξεία φάση της νόσου θα πρέπει να μειωθεί η δόση της. Η διαχείριση υγρών είναι επίσης σημαντική κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι τα επίπεδα τακρόλιμους τείνουν να είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια της διάρροιας και στη συνέχεια χρειάζεται να παρακολουθούνται στενά (Fruhworth et al., 2001).

2.7 Διατροφικά ζητήματα

Ενώ τα περισσότερα παιδιά δεν δυσκολεύονται στη μετάβαση από την προηγουμένως περιοριστική δίαιτα στην κανονική τακτική δίαιτα μετά από τη μεταμόσχευση, οι παιδίατροι και οι οικογενειακοί ιατροί μπορεί να χρειαστεί να γνωρίζουν τους παράγοντες που ενδέχεται να εμποδίσουν αυτή τη μετάβαση. Για παράδειγμα, σε ορισμένα παιδιά, των οποίων – πριν από την μεταμόσχευση νεφρού – η σίτισή τους εξαρτώνταν από σωλήνα σίτισης, μπορεί να εμφανιστεί στοματική κινητική δυσλειτουργία. Η ανορεξία παρατηρείται συνήθως σε παιδιά με χρόνια νόσο και μπορεί να καταστήσει δύσκολη την εισαγωγή νέων τροφίμων και την αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης. Εν αντιθέσει, ορισμένα παιδιά μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσουν μία περιοριστική δίαιτα λόγω υπερλιπιδαιμίας και υπεργλυκαιμίας. Οι παιδίατροι διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διαχείριση των διατροφικών αναγκών των παιδιών μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η τακτική τεκμηρίωση των αναπτυξιακών παραμέτρων σε κατάλληλες καμπύλες ανάπτυξης μπορούν να βοηθήσουν τη νεφρολογική ομάδα να αξιολογήσει την ανάπτυξη των παιδιών μετά από τη μεταμόσχευση, και να εφαρμόσει παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα διατροφικά συμπληρώματα και χορήγηση αυξητικής ορμόνης, εάν κρίνεται απαραίτητο (Lau et al., 2012).

2.8 Ψυχοκοινωνική ανάπτυξη

Η διαδικασία της μεταμόσχευσης νεφρού έχει αναφερθεί ως αγχωτική από έφηβους ασθενείς, με αντίκτυπο στις αντιλήψεις για την εικόνα του σώματος, στην επιθυμία για κανονικότητα, στον σωματικό πόνο και στις δυσκολίες στην επικοινωνία (Korus et al., 2011). Η κατανόηση των στρεσογόνων παραγόντων που βιώνει ένας έφηβος μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού είναι απαραίτητη για την πρόληψη και την υποστήριξη της ψυχικής υγείας και της ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης αυτών των εφήβων. Οι έφηβοι έχουν αναφέρει την ανάγκη για βοήθεια με αυτοδιαχείριση, ουσιαστική κοινωνική υποστήριξη, ακαδημαϊκές μεταβάσεις και οικογενειακές σχέσεις (Lau et al., 2012).

2.9 Ποιότητα ζωής

Καθώς η μακροχρόνια επιβίωση μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι ένα καθιερωμένο αποτέλεσμα, ολοένα και αυξανόμενος αριθμός παιδιών και οικογενειών ζουν πλέον πιο υγιείς ζωές. Ωστόσο, η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δεν μεταφράζεται απαραίτητα σε μια φυσιολογική ζωή, και ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητη η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής του παιδιού και της οικογένειάς του μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι παιδίατροι ενθαρρύνονται να βοηθούν τα παιδιά και τις οικογένειες τους με την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Κατά την σύγκριση βαθμολογιών υγείας θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη φυσική εμφάνιση, τα σωματικά συμπτώματα και την αυξημένη δυσκολία σχέσεων με συνομήλικες και οικογένεια. Το στρες πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δεν περιορίζεται μόνο στα παιδιά και τους εφήβους. Αναφορές γονέων έχουν δείξει αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων παιδιών – γονέων σε εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, με τους γονείς να έχουν χαμηλές βαθμολογίες στη γονική συναισθηματική λειτουργία που υποδηλώνει την αρνητική επίδραση της μεταμόσχευσης νεφρού στην λειτουργικότητα της οικογένειας (Anthony et al., 2010). Οι παιδίατροι θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν και να βοηθούν παιδιά και οικογένειες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού με προσυμπτωματικό έλεγχο για στρεσογόνους παράγοντες, αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και αναφορά οικογενειών και παιδιών σε κατάλληλες συμβουλευτικές υπηρεσίες (Lau et al., 2012).

2.10 Μη – συμμόρφωση

Η μη – συμμόρφωση στον παιδιατρικό πληθυσμό μεταμόσχευσης νεφρού, ειδικά στους εφήβους, είναι καλά τεκμηριωμένη και οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων των απορρίψεων μοσχευμάτων (Feinstein et al., 2005; Rianthavorn et al., 2004). Οι παιδίατροι διαδραματίζουν υποστηρικτικό ρόλο ενθαρρύνοντας τους εφήβους και παρακολουθώντας την τήρηση – συμμόρφωση. Οι παρενέργειες των φαρμάκων όσον αφορά την εικόνα σώματος των εφήβων είναι καλώς τεκμηριωμένες, και αισθήματα ευαλωτότητας μπορεί να εξελιχθούν σε συμπεριφορές ανάληψης κινδύνου και μη – συμμόρφωσης (Bollini et al., 2004). Το άγχος έχει επίσης αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την μη – τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής (Wu, Aylward and Steele, 2010). Ενώ είναι κρίσιμο ένας παιδίατρος να

είναι ευαίσθητος στις ανησυχίες και τα άγχη των παιδιών, οι συνέπειες της μη – λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε τακτική βάση. Όταν απαιτείται παρέμβαση, ο παιδίατρος μπορεί να συνεργαστεί με τη νεφρολογική ομάδα για να κανονίσει συμβουλευτική και ψυχοκοινωνική υποστήριξη (Lau et al., 2012).

2.11 Άλλα θέματα αισθητικής

Η υπερπλασία των ούλων είναι μια συχνή παρενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Αν και η κυκλοσπορίνη έχει αντικατασταθεί από την τακρόλιμους (ανοσοκατασταλτική θεραπεία), ορισμένα παιδιά μπορεί να συνεχίζουν να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Η καλή στοματική υγιεινή με βούρτσισμα, χρήση οδοντικού νήματος και ο έλεγχος της πλάκας μπορεί να βελτιώσει τις συνθήκες των ούλων, αλλά αυτές οι παρεμβάσεις μπορεί να μην αποτρέψουν την υπερπλασία των ούλων. Η υπερτροφία των ούλων μπορεί να υποχωρήσει με την πάροδο του χρόνου, αλλά σε μερικά παιδιά μπορεί να απαιτηθεί ουλεκτομή. Πριν από αυτές τις οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να εξετάζεται η αντιβιοτική προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα (Goldman, 2006).

2.12 Ζητήματα καθημερινών δραστηριοτήτων

Τα παιδιά συνήθως γίνονται πιο δραστήρια και ενεργητικά μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού και θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε δραστηριότητες κατάλληλες για την ηλικία τους, μόλις γίνουν ανεκτές. Στην πλειοψηφία, τα παιδιά μπορούν να συνεχίσουν όλες τις δραστηριότητες μετά από τις 8 εβδομάδες μεταμόσχευσης, αλλά συνήθως συνιστάται η αποφυγή ανύψωσης βαρών για 6 μήνες. Αν και δεν ενθαρρύνεται, εάν τα παιδιά προτιμούν να συμμετέχουν σε έντονα αθλήματα επαφής, όπως το ποδόσφαιρο και η πάλη, θα πρέπει να εξεταστούν τα επαρκή και κατάλληλα προστατευτικά μέτρα. Τα περισσότερα παιδιά είναι έτοιμα να επιστρέψουν στο σχολείο εντός 3 μηνών, μερικές ώρες κάθε μέρα μέχρι να μπορέσουν να ανεχθούν μία γεμάτη μέρα. Εντούτοις, δεν είναι ασυνήθιστο να παρουσιαστούν γονείς που είναι υπερπροστατευτικοί και διστάζουν να επιτρέψουν στα παιδιά τους την επιστροφή στο σχολείο λόγω του φόβου έκθεσης σε λοιμώξεις. Ο παιδίατρος είναι καθοριστικός για την παροχή συμβουλών σε αυτούς τους γονείς,

επαναλαμβάνοντας τα οφέλη επιστροφής των παιδιών στο σχολείο. Ο ιατρός πρωτοβάθμιας περίθαλψης μπορεί να διευκολύνει επίσης τη μετάβαση, με τον συντονισμό του σχολείου και των νοσηλευτών για την εξασφάλιση της λήψης της φαρμακευτικής αγωγής έναντι της απόρριψης, στην ώρα της (Lau et al., 2012).

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα παιδιά με μεταμόσχευση νεφρού αντιμετωπίζουν σημαντικές προκλήσεις που περιλαμβάνουν κίνδυνο για οξείες απορρίψεις, λοιμώξεις, υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές επιπλοκές, κακοήθεια και τελική αποτυχία του αλλομοσχεύματος. Παρά αυτές τις προκλήσεις, η μεταμόσχευση νεφρού παραμένει ο ιδανικός τρόπος θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης σε παιδιά με νεφρικό νόσο τελικού – σταδίου με σημαντικά βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα ακόμη και σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω εστιασμένη έρευνα για τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης του μοσχεύματος. Η μη – συμμόρφωση συμβάλλει σημαντικά στη μακροπρόθεσμη αποτυχία του μοσχεύματος. Μέθοδοι βελτίωσης της συμμόρφωσης, όπως η χρήση νέων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών και η καλύτερη παρακολούθηση της προσκόλλησης μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος. Ο απώτερος στόχος της μελλοντικής έρευνας είναι η διατήρηση ενός λειτουργικού μοσχεύματος χρησιμοποιώντας ελάχιστη έως καθόλου ανοσοκαταστολή.

Βιβλιογραφία

- Adams J, Mehls O, Wiesel M. Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transpl Int*. 2004;17:596–602.
- Afanetti M, Niaudet P, Niel O, et al. Pediatric en bloc kidney transplantation into pediatric recipients: the French experience. *Pediatr Transplant*. 2012;16:183–186
- Agarwal S, Oak N, Siddique J, et al. Changes in pediatric renal transplantation after implementation of the revised deceased donor kidney allocation policy. *Am J Transplant*. 2009;9:1237–1242.
- Aikawa A, Kawamura T, Shishido S, et al. ABO-incompatible living-donor pediatric kidney transplantation in Japan. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69 Suppl 1:22-7.
- Alam S and Sheldon C. Urological issues in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Urol*. 2008;18:413–418.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9.
- Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B, et al. Mortality in pediatric renal transplantation: a study of the French Pediatric Kidney database. *Pediatr Transplant*. 2009;13:725–730
- Amaral S, Patzer RE, Kutner N, McClellan W. Racial disparities in access to pediatric kidney transplantation since Share 35. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1069–1077.
- Anthony SJ, Pollock Barziv S, Ng VL. Quality of life after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:559-74
- Barrero R, Fijo J, Fernandez-Hurtado M, et al. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2007;11:498–503
- Basiri A, Otookesh H, Hosseini R, et al. Kidney transplantation before or after augmentation cystoplasty in children with high-pressure neurogenic bladder. *BJU Int*. 2009;103(1):86–8
- Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:81–88.
- Birk PE, Stannard KM, Konrad HB, et al. Surveillance biopsies are superior to functional studies for the diagnosis of acute and chronic renal allograft pathology in children. *Pediatr Transplant*. 2004;8:29–38
- Boeckh M. Prevention of VZV infection in immunosuppressed patients using antiviral agents. *Herpes* 2006;13:60-5.
- Bollini P, Tibaldi G, Testa C, et al. Understanding treatment adherence in affective disorders: a qualitative study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004;11:668-74.
- Brubaker AL, Stoltz DJ, Chaudhuri A, et al. Superior hypertension management in pediatric kidney transplant patients after native nephrectomy. *Transplantation*. 2018;102(7):1172–8

- Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80(Suppl 2):S254–S264
- Butani L, Troppmann C, Perez RV. Outcomes of children receiving en bloc renal transplants from small pediatric donors. *Pediatr Transplant*. 2013;17:55–58.
- Capizzi A, Zanon GF, Zacchello G, Rigamonti W. Kidney transplantation in children with reconstructed bladder. *Transplantation*. 2004;77(7):1113–6
- Chava SP, Singh B, Pal S, et al. Indications for combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2009;13:661–669
- Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, et al. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:952-9.
- Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76:1289–1293
- Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006;107:3053–3057
- Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:813-51
- Chu WP. Ultrasonography diagnosis of renal arterial thrombosis: an important cause of renal allograft loss in children. *Hong Kong Med J*. 2011;17:421–422
- Chueh SC and Kahan BD. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus and cyclosporinebased immunosuppressive regimen: incidence, risk factors, progression, and prognosis. *Transplantation* 2003;76:375-82.
- Cleper R, Ben Shalom E, Landau D, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric kidney-transplant recipients – a national study. *Pediatr Transplant*. 2012;16:619–626
- Dalgic A, Boyvat F, Karakayali H, et al. Urologic complications in 1523 renal transplantations: the Baskent University experience. *Transplant Proc*. 2006;38:543–547.
- Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, et al. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006;63:117-23.
- Danzinger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S258-62
- De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011;58:118-26.
- Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatr Transplant*. 2007;11:743–748.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353:1083-91.

- Dharamsi N, Sheldon C, Goebel J. Kidney transplantation. In: Docimo S, Canning D, Khoury A, editors. The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology, 5th ed. New York, NY: Taylor and Francis; 2006
- Dharnidharka VR, Abdulnour HA, Araya CE. The BK virus in renal transplant recipients – review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1763–1774.
- Dharnidharka VR and Araya CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:731–736.
- 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;4:384-9.
- Diana A, Posfay-Barbe KM, Belli DC, et al. Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: a 12-yr review of the Swiss national reference center. *Pediatr Transplant* 2007;11:31-7.
- Dick AA, Lerner SM, Boissy AR, et al. Excellent outcome in infants and small children with thrombophilias undergoing kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):39–42
- Donati-Bourne J, Roberts HW, Coleman RA. Donor-recipient size mismatch in paediatric renal transplantation. *J Transplant*. 2014;2014:317574
- Doxiadis II, de Fijter JW, Mallat MJ, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation*. 2007;83(9):1207-13
- Dulek DE, de St Maurice A, Halasa NB. Vaccines in pediatric transplant recipients-Past, present, and future. *Pediatr Transplant* 2018;22:e13282.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:55–58.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199:837–846
- Eneriz-Wiemer M, Sarwal M, Donovan D, et al. Successful renal transplantation in high-risk small children with a completely thrombosed inferior vena cava. *Transplantation*. 2006;82:1148–1152.
- Englesbe MJ, Lynch RJ, Heidt DG, et al. Early urologic complications after pediatric renal transplant: a single-center experience. *Transplantation*. 2008;86:1560–1564.
- Esfandiar N, Otukesh H, Sharifan M, Hoseini R. Protective effect of heparin and aspirin against vascular thrombosis in pediatric kidney transplants. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(2):141–5
- Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, et al. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005;115:969-73.
- Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001;15:261-78.
- Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2002;6:47-52
- Fine RN. Renal transplantation for children--the only realistic choice. *Kidney Int Suppl* 1985;17:S15-7

- Fogeda M, Munoz P, Luque A, et al. Cross-sectional study of BK virus infection in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2007;11:394–401.
- Fonseca-Aten M and Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15:153–161
- Fraser N, Lyon PC, Williams AR, et al. Native nephrectomy in pediatric transplantation—less is more! *J Pediatr Urol*. 2013;9(1):84–9
- Frühwirth M, Fischer H, Simma B, et al. Elevated tacrolimus trough levels in association with mycophenolate mofetil-induced diarrhea: a case report. *Pediatr Transplant* 2001;5:132–4
- Furness PD 3rd, Houston JB, Grampsas SA, et al. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. *J Urol*. 2001;166(3):1042–5.
- Gallinat A, Sotiropoulos GC, Witzke O, et al. Kidney grafts from donors $\geq$ 5 yr of age: single kidney transplantation for pediatric recipients or en bloc transplantation for adults? *Pediatr Transplant*. 2013;17:179–184
- Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transpl Int* 2008;21:293–303
- Gargah T, Abidi K, Rajhi H, et al. Vascular complications after pediatric kidney transplantation. *Tunis Med*. 2011;89:458–461.
- Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S25–35
- Ghane Sharbaf F, Bitzan M, Szymanski KM, et al. Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(7):1179–88
- Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation. *Dent Clin North Am* 2006;50:659–76
- Goto N and Oka S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011;13:551–8
- Grenda R and Webb NJ. Steroid minimization in pediatric renal transplantation: early withdrawal or avoidance? *Pediatr Transplant*. 2010;14:961–967
- Gulati A and Sarwal MM. Pediatric renal transplantation: an overview and update. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:189–96
- Gunawardena T, Sharm H, Sharma AK, Mehra S. Surgical considerations in pediatric kidney transplantation: an update. *Ren Replace Ther* 2021;7:54
- Gupta C and Moudgil A. Renal transplantation in children: current status and challenges. *Apollo Med* 2017;1:1–12
- Hamiwka LA, Burns A, Bell L. Prednisone withdrawal in pediatric kidney transplant recipients on tacrolimus-based immunosuppression: four-year data. *Pediatr Transplant*. 2006;10:337–344.
- Harmon W, Meyers K, Ingelfinger J, et al. Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1735–1745.

- Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2265–8.
- Helderman JH and Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:277-87
- Hocker B and Tonshoff B. Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatr Drugs*. 2009;11:381–396.
- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1339-58
- Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):725–35
- Jamieson NV. European PHI Transplantation Study Group. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 Transplant Registry experience 1984–2004. *Am J Nephrol*. 2005;25:282–289.
- Jensen S, Jackson EC, Riley L, et al. Tacrolimus-based immunosuppression with steroid withdrawal in pediatric kidney transplantation – 4-year experience at a moderate-volume center. *Pediatr Transplant*. 2003;7:119–124.
- Kamel MH, Mohan P, Conlon PJ, et al. Rabbit antithymocyte globulin related decrease in platelet count reduced risk of pediatric renal transplant graft thrombosis. *Pediatr Transplant*. 2006;10:816–821
- Kari JA and Trompeter RS. What is the calcineurin inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? *Pediatr Transplant*. 2004;8:437–444
- Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1-34
- Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883–889.
- Keller AK, Jorgensen TM, Jespersen B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: a review of recent literature. *J Transplant*. 2012;2012:793461.
- Khositseth S, Askiti V, Nevins TE, et al. Increased urologic complications in children after kidney transplants for obstructive and reflux uropathy. *Am J Transplant*. 2007;7:2152–2157.
- Kim JK, Chua ME, Teoh CW, et al. Assessment of prophylactic heparin infusion as a safe preventative measure for thrombotic complications in pediatric kidney transplant recipients weighing < 20kg. *Pediatr Transplant* 2019;23(6):e13512
- Kim Y, Chung BH, Yang CW. Current issues in ABO-incompatible kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2014;28:5-12
- Kizilbash SJ, Huynh D, Kirchner V, et al. Timing of native nephrectomy and kidney transplant outcomes in children. *Pediatr Transplant*. 2020
- Knight RJ, Villa M, Laskey R, et al. Risk factors for impaired wound healing in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21:460-5

- Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68:3-10
- Korus M, Stinson JN, Pool R, et al. Exploring the information needs of adolescents and their parents throughout the kidney transplant continuum. *Prog Transplant* 2011;21:53-60
- Kraft JN and Shaw JC. Varicella infection caused by Oka strain vaccine in a heart transplant recipient. *Arch Dermatol* 2006;142:943-5
- Kranz B, Vester U, Nadalin S, et al. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatr Transplant*. 2006;10(7):788-93
- Kranz B, Vester U, Wingen AM, et al. Acute rejection episodes in pediatric renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Pediatr Transplant*. 2008;12:474-478.
- Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant* 2006;6:1017-24.
- Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, et al. Extended experience with a steroid minimization immunosuppression protocol in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010a;14:488-95.
- Lau KK, Giglia L, Chan H, Chan AK. Management of children after renal transplantation: Highlights for general pediatricians. *Transl Pediatr* 2012;1(1):35-46
- Lau KK, Haddad MN, Berg GM, et al. Rapid steroid discontinuation for pediatric renal transplantation: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2007;11:504-10.
- Lau KK, Tancredi DJ, Perez RV, et al. Unusual pattern of dyslipidemia in children receiving steroid minimization immunosuppression after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010b;5:1506-12
- Lee YH and Kang HG. Pediatric kidney transplantation. *Child Kidney Dis* 2021;25:8-13
- Li L, Chang A, Naesens M, et al. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant*. 2009;9:1362-1372.
- Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, et al. Subclinical cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11: 187-195.
- Lyerová L, Viklický O, Nemcová D, et al. The incidence of infectious diseases after renal transplantation: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:S58-62.
- Margreiter R. European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002;359:741-746
- McDonald RA, Smith JM, Ho M, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant*. 2008;8:984-989
- McDonald RA, Smith JM, Stablein D, Harmon WE. Pretransplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: a NAPRTCS report. *Pediatr Transplant* 2003;7:204-8

- McEnery PT, Stablein DM, Arbus G, Tejani A. Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1727–32
- Mendizábal S, Estornell F, Zamora I, et al. Renal transplantation in children with severe bladder dysfunction. *J Urol*. 2005;173(1):226–9
- Mendley SR and Zelko FA. Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation. *Kidney Int* 1999;56:318-23
- Mickelson JJ, MacNeily AE, Leblanc J, et al. Renal transplantation in children 15 kg or less: the British Columbia Children's Hospital experience. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 2):1797–1800.
- Millan MT, Berquist WE, So SK, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation*. 2003;76:1458–1463.
- Mitchell ME. Bladder augmentation in children: where have we been and where are we going? *BJU Int*. 2003;92 Suppl 1:29–34
- Molrine DC and Hibberd PL. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:273-305,xii.
- Morales JM and Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hypertens* 2005;23:1609-16.
- Morales JM. Cardiovascular risk profile in patients treated with sirolimus after renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 2005:S69-73.
- Moudgil A, Dharnidharka VR, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Best allograft survival from Share-35 kidney donors occurs in middle-aged adults and young children – an analysis of OPTN data. *Transplantation*. 2013;95:319–325.
- Moudgil A, Martz K, Stablein DM, Puliya DP. Good outcome of kidney transplants in recipients of young donors: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant* 2011;15:167-71
- Moudgil A. Primer on renal transplantation. *Indian J Pediatr*. 2012;79: 1076–1083.
- Muramatsu M, Mizutani T, Hamasaki Y, et al. Transplantation of adult-size kidneys in small pediatric recipients: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4): e13401
- Nahas WC, Antonopoulos IM, Piovesan AC, et al. Comparison of renal transplantation outcomes in children with and without bladder dysfunction. A customized approach equals the difference. *J Urol*. 2008;179(2):712–6
- Nankivell BJ and Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010;363:1451-62
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33
- Nankivell BJ and Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011;378:1428-37
- NAPRTCS. NAPRTCS 2010 Annual Report; Available online: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>

- Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, et al. Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res.* 2003;63:4472–4480.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report. Available from: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf
- Offner G, Broyer M, Niaudet P, et al. A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic safety, and tolerability study of basiliximab (Simulect) in pediatric de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74:961–966.
- Otukesh H, Sharifian M, Simfroosh N, et al. Outcome of renal transplantation in children with low urinary tract abnormality. *Transplant Proc.* 2005;37:3071–3074.
- Pape L, Strehlau J, Henne T, et al. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:276–280.
- Park BG. Desensitization in HLA incompatible transplantation *Korean J Blood Transfus* 2019;30:1-14.
- Pascual J, Zamora J, Galeano C, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD005632
- Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:600-5
- Pereira PL, Urrutia MJ, Lobato R, Jaureguizar E. Renal transplantation in augmented bladders. *Curr Urol Rep.* 2014;15(8):431
- Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, et al. Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 1981;71:345-51
- Phatak UP, Seo-Mayer P, Jain D, et al. Mycophenolate mofetil-induced colitis in children. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:967-9.
- Posfay-Barbe KM and Siegrist CA. Immunization and transplantation--what is new and what is coming? *Pediatr Transplant* 2009;13:404-10.
- Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2004;19:478-84
- Rianthavorn P, Ettenger RB, Malekzadeh M, et al. Noncompliance with immunosuppressive medications in pediatric and adolescent patients receiving solid organ transplants. *Transplantation* 2004;77:778-82.
- Riley P, Marks SD, Desai DY, et al. Challenges facing renal transplantation in pediatric patients with lower urinary tract dysfunction. *Transplantation.* 2010;89: 1299–1307.
- Rivera-Sanchez R, Delgado-Ochoa D, Flores-Paz RR, et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. *BMC Infect Dis* 2010;10:245
- Robertson JD. Pediatric transplantation: preventing thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1):S351–61

- Rosenthal JT, Ettenger RB, Ehrlich RM, Fine RN. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. *J Urol*. 1990;144(1):116–9
- Rostaing L, Wéclawiak H, Mengelle C, et al. Viral infections after kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2011;63:59-71.
- Routh JC, Yu RN, Kozinn SI, et al. Urological complications and vesicoureteral reflux following pediatric kidney transplantation. *J Urol*. 2013;189:1071–1076.
- Ryu HJ, Hahn JS, Kim YS, et al. Complete resolution of posttransplant lymphoproliferative disorder (diffuse large B-cell lymphoma) with reduction of immunosuppressive therapy. *Yonsei Med J* 2004;45:527-32
- Salvatierra O Jr, Concepcion W, Sarwal MM. Renal transplantation in children with thrombosis of the inferior vena cava requires careful assessment and planning. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2107–2109
- Salvatierra O Jr, Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15:208–217
- Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med*. 2003;349:125–138
- Sarwal M and Pascual J. Immunosuppression minimization in pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:2227–2235.
- Sciarretta S, Valenti V, Tocci G, et al. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension: data from the Italy - Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens* 2010;28:251-8
- Shapiro R and Sarwal MM. Pediatric kidney transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:393–400
- Sharma A, Fisher RA, Cotterell AH, et al. En bloc kidney transplantation from pediatric donors: comparable outcomes with living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2011;92:564–569.
- Sharma A, Ramanathan R, Behnke M, et al. Single pediatric kidney transplantation in adult recipients: comparable outcomes with standard-criteria deceased-donor kidney transplantation. *Transplantation*. March 26, 2013
- Sharma A, Ramanathan R, Posner M, Fisher RA. Pediatric kidney transplantation: a review. *Transplant Research and Risk Management* 2013;5:21-31
- Sheldon CA, Gonzalez R, Burns MW, et al. Renal transplantation into the dysfunctional bladder: the role of adjunctive bladder reconstruction. *J Urol*. 1994;152(3):972–5.
- Shroff RC, McCulloch M, Novelli V, et al. Successful outcome of renal transplantation in a child with HIV-associated nephropathy. *Arch Dis Child* 2014;99:1026- 8
- Silva A, Rodig N, Passerotti CP, et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol* 2010;184:1462-7.
- Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, et al. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005;9: 589–597.

- Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, et al. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: analysis of UNOS database. *Transplantation*. 2006;82:1298–1303
- Smith JM, Corey L, Bittner R, et al. Subclinical viremia increases risk for chronic allograft injury in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1579–1586.
- Smith JM, Dharnidharka VR, Talley L, et al. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2: 1037–1042.
- Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant*. 2013;17:149–157.
- Smith JM, Stablein D, Singh A, et al. Decreased risk of renal allograft thrombosis associated with interleukin-2 receptor antagonists: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 2006;6:585-8
- Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, et al. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int* 2009;75:317-26
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60
- Sutherland S, Li L, Concepcion W, et al. Steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: rationale for and [corrected] outcomes following conversion to steroid based therapy. *Transplantation*. 2009;87:1744–1748
- Swiatecka-Urban A, Garcia C, Feuerstein D, et al. Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:693–696.
- Taghizadeh AK, Desai D, Ledermann SE, et al. Renal transplantation or bladder augmentation first? A comparison of complications and outcomes in children. *BJU Int*. 2007;100:1365–1370
- Taghizadeh AK, Desai D, Ledermann SE, et al. Renal transplantation or bladder augmentation first? A comparison of complications and outcomes in children. *BJU Int*. 2007;100(6):1365–70
- Tait BD. Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients - Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Front Immunol* 2016;7:570.
- Tanabe K, Takahashi K, Kawaguchi H, et al. Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 2):12
- Torricelli FCM, Watanabe A, Piovesan AC, et al. Urologic issues in pediatric transplant recipients. *Transl Androl Urol*. 2019;8(2):134–40
- Trappe R, Pohl H, Forberger A, et al. Acute esophageal necrosis (black esophagus) in the renal transplant recipient: manifestation of primary cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis* 2007;9:42-5.
- Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplant*. 2003;7:282–288.

- United States Organ Transplantation. OPTN and SRTR annual data report 2011. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/00_intro_12.pdf.
- US Renal Data System. USRDS 2009 annual data report: atlas of endstage renal disease in the United States, National Institutes Of Health. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
- Valentini RP, Nehlsen-Cannarella SL, Gruber SA, et al. Intravenous immunoglobulin, HLA allele typing and HLAMatchmaker facilitate successful transplantation in highly sensitized pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Transplant*. 2007;11:77–81
- Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:2414-5
- Vitola SP, Gnatta D, Garcia VD, et al. Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: extraperitoneal surgical access-experience with 62 cases. *Pediatr Transplant* 2013;17:445-53.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359:242–251.
- Vos E, Koster-Kamphuis L, van de Kar NCAJ, et al. Preparing for a kidney transplant: Medical nephrectomy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant*. 2020;24(4):e13703
- Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K, et al. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:177–182
- Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003961
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166- 76
- Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:565-8.
- Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: unresolved issues. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:603-8
- Weintraub L, Li L, Kambham N, et al. Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12:541–549.
- Wu YP, Aylward BS, Steele RG. Associations between internalizing symptoms and trajectories of medication adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol* 2010;35:1016-27
- Zuber J, Anglicheau D, Elie C, et al. Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1471-9

