

IL TRAPIANTO DI RENE NEL BAMBINO

Licia Peruzzi, Alessandro Amore e Rosanna Coppo - Torino

Il trapianto di rene nel bambino ha alcune peculiarità rispetto agli adulti. Anche in Italia come negli Stati Uniti è stato messo a punto un sistema di raccolta dati sui trapianti pediatrici a cura del Centro Nazionale Trapianti (CNT) che consente il monitoraggio dell'attività di trapianto renale pediatrico di tutti i centri italiani dal 2002.

Caratteristiche del donatore pediatrico

Secondo la legge italiana la diagnosi di morte cerebrale nel bambino prevede alcuni accertamenti ulteriori, quali l'assenza di flusso cerebrale nei bambini <1 anno, in cui il tempo di osservazione deve essere >24 ore. Nei bambini >1 <15 anni il tempo di osservazione deve essere >12 ore. La differenza di taglia donatore/ricevente non è un limite insuperabile: se il rene del donatore è più grande di quello del bambino come capita sempre nel trapianto da vivente generalmente si accetta una differenza di taglia anche significativa come quella fra genitore e bambino, purché non estrema. Il problema è maggiore se il donatore è molto più piccolo del ricevente, soprattutto per donatori di età minore di 2-3 anni, per il rischio di trombosi dei vasi del rene trapiantato. In Italia la politica dei Centri pediatrici di trapianto è quella di utilizzare donatore di peso corporeo maggiore rispetto al ricevente per ridurre il rischio di trombosi. Si cerca di non scendere sotto un rapporto di peso donatore/ricevente <0.8. La trombosi dei vasi venosi renali rappresenta la causa non immunologica più frequente di perdita del rene trapiantato in età pediatrica, in parte correlata all'età del ricevente (<1 anno nel 33% dei casi, >1 anno e < 2 anni nell'11%), ma in gran parte dipendente dalla giovane età del donatore ed ancora più dalla sproporzione dei vasi renali. Per i rischi legati alla taglia troppo piccola, è crollato in USA l'utilizzo di donatori di età < 10 anni, e l'uso di donatori di età < 2 anni è caduto allo 0.9% dei trapianti. In Inghilterra dal 1994 non sono più stati utilizzati donatori di età < 3 anni, e solo il 22% era di età compresa fra 3 e 5 anni. In Italia il limite è in genere per i bambini < 2 anni, ma a priori non si escludono neppure i donatori di un anno, per cui è possibile il trapianto in blocco dei due reni in un unico ricevente.

Lista di attesa pediatrica italiana

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

Caratteristiche dei pazienti in lista d'attesa

L'incidenza di insufficienza renale uremizzante nei bambini è aumentata negli USA del 20% nell'ultimo decennio, analogamente a quanto osservato nella fascia di età 18-34 anni (27%). Nella lista di attesa nazionale Italiana pediatrica al 1 gennaio 2005 erano attivi 55 bambini, nessuno al di sotto di 18 mesi e peso <8 kg, il 18 % di età < 5 anni, il 14 % fra 5 e 9 anni, il 38% fra 10 e 15 anni, il 30% > 16 anni. Bambini di età minore di un anno sono eccezionalmente in lista sia in USA che in Italia. I decessi in lista di attesa sono particolarmente elevati per i bambini di 1-5 anni, spesso per co-morbilità.

Nefropatie che conducono alla necessità di trapianto di rene

Le cause di malattia renale cronica uremizzante sono differenti a seconda della fascia di età: nel bambino < 2 anni prevalgono le nefro-uropatie malformative (ipo-displasie renali severe,

uropatie ostruttive spesso associate a difetti di organogenesi) o nefropatie congenite (sindromi nefrosiche familiari, quali la sindrome di Denis-Drash, o malattie metaboliche quali l'iperossaluria primitiva). Nelle fasce di età maggiori (2-8 anni) prevalgono le malattie ereditarie a più lungo decorso (quali la policistosi renale o la nefronoftisi) e quelle acquisite, quali la glomerulosclerosi focale. Nei bambini più grandi e negli adolescenti prevalgono le nefriti acquisite.

Donatore vivente o cadavere?

In USA è molto più comune che in Italia il trapianto "pre-emptive", effettuato prima di entrare in dialisi (nel 24% dei casi totali, che ricevono in un terzo dei casi una donazione da vivente). In Italia non è possibile accedere alla lista da donatore cadavere prima di essere in trattamento dialitico cronico e sono rarissimi i trapianti da donazione vivente prima dell'ingresso in dialisi. In USA la donazione da vivente (LDT) è sempre stata molto elevata ed è ulteriormente aumentata negli ultimi anni: dal 1987 al 2002 la percentuale di LDT è aumentata dal 42 al 57%. I donatori sono per più del 40% i genitori, ma anche i nonni sono frequenti donatori e negli ultimi anni si è osservato un incremento delle donazioni da non consanguinei. Nel consigliare la donazione di rene da vivente bisogna considerare che il rene trapiantato può non durare a lungo ed il bambino, soprattutto se molto piccolo potrà avere bisogno di un altro trapianto. Un interessante studio è stato condotto da Nefrologi Pediatri Europei per indagare l'esito di casi di bambini che avevano avuto due trapianti di rene, per rilevare se i migliori risultati fossero legati alla LRT o a trapianto da cadavere (CT) come prima scelta. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa, e ne è derivato un atteggiamento generale in ambito pediatrico di aspettare un donatore cadavere per il primo trapianto per tenere intatta la possibilità di donazione di rene al figlio nel caso di perdita di funzione del primo. Molteplici fattori influenzano questa scelta, che deve essere discussa caso per caso. Comunque la donazione da vivente prima della dialisi è possibile e, se seguiremo i Paesi avanzati quali in Nord Europa, se ne può prevedere uno sviluppo futuro.

A che età proporre il trapianto.

Il trapianto di rene è eccezionale in bambini di età inferiore a 2 anni, prevalentemente per rischio trombotico e anche negli USA, i bambini così piccoli rappresentano solo il 5% di tutti i trapianti pediatrici. In Italia i dati del CNT del 1998-2002 relativi a 231 trapianti pediatrici riportano un aumento del trapianto nelle fasce di età minori, con un'età del ricevente compresa tra 0-5 anni nel 21%, tra 6-12 anni nel 33% e tra 13 e 18 anni nel 46% dei casi. Il trapianto di rene in bambini < 2 anni ha indicazione molto ridotte per i rischi troppo elevati di ricevente e rene, con rischio di morte elevato (ad un anno sopravvivenza del 90% e del 79% rispettivamente per LRT e CT) ed un'elevata frequenza di perdita di rene per fenomeni trombotici. Il miglioramento della tecnica chirurgica, con collocamento dell'organo non in sede extraperitoneale ma intraperitoneale con anastomosi in vasi in genere di calibro maggiore rispetto a quelli iliaci (aorta/cava) e l'utilizzo diffuso dell'eparina a basso peso molecolare hanno tuttavia consentito buoni risultati nei centri con maggiore esperienza nel bambino piccolo, come quello di Lione. In Italia, dove la dialisi è ad altissimo livello anche nei bambini molto piccoli, conviene in genere aspettare che il bambino cresca di età e di peso (fino ad arrivare ai 10 kg) prima di condurlo al trapianto. I rischi si riducono progressivamente e dopo l'anno di vita essi sono severi ma non tali da sconsigliare il trapianto in assoluto. I rischi dei bambini di età superiore ai tre anni diventano simili a quelli di tutte le età pediatriche.

La tecnica chirurgica

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

La terapia immunosoppressiva per il trapianto di rene pediatrico

Lo schema-base di immunosoppressione per il trapianto di rene pediatrico è molto cambiato

negli ultimi anni. I dati del report del NAPRTCS del 2003 indicano che nei bambini trapiantati nel 2002, il 38% aveva ricevuto basiliximab, il 22% daclizumab, il 7% anti-timociti/anti-linfociti ed il 31.7% nessuna terapia d'induzione, ma questo ultimo gruppo si sta progressivamente riducendo. In questo stesso report il 41% dei bambini riceveva CSA, il 52% tacrolimus (TAC), 67% micofenolato mofetile (MMF), 19% sirolimus (SIR) e l'1,9% AZA. Gli obiettivi principali nel bambino sono migliorare la durata del trapianto negli anni limitando gli effetti collaterali della terapia farmacologica. Molto interesse è focalizzato sulla possibilità di ridurre al massimo l'uso di steroidi soprattutto per gli effetti di rallentamento della crescita, peggioramento dell'aspetto fisico e aumento di rischio di eventi cardio-vascolari, particolarmente grave in una popolazione con lunga aspettativa di vita come i bambini trapiantati. La maggior parte dei protocolli usa induzione di 10 mg/Kg di metilprednisolone e dosi orali rapidamente ridotte a 0,12-0,15 mg/Kg/die entro i primi 6 mesi dopo il trapianto. Lavori prospettici di terapia di induzione con inibitori di IL-2R seguiti da TAC e MMF, in cui veniva sospeso lo steroide a 6 mesi, hanno mostrato ottimi risultati con significativa riduzione degli effetti collaterali dei C e minimo aumento dei rigetti acuti. La Ciclosporina A è il farmaco di maggiore impiego nel trapianto di rene pediatrico, monitorando il dosaggio ematico alla seconda ora (C2). Con C2 > 1700 ng/ml dopo 3 mesi l'80% dei bambini trapiantati di rene non aveva rigetto acuto, contro il 60% di quelli che avevano C2 <1000 ng/ml. Non è ancora definito quale sia il C2 ottimale per prevenire il rigetto cronico. Il Tacrolimus ha avuto molto interesse in ambito pediatrico per la possibilità di essere utilizzata come monoterapia, tuttavia parte dell'entusiasmo venne frenato dall'aumento di malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD) soprattutto nei bambini EBV negativi che ricevevano un rene da donatore EBV positivo. Dopo una riduzione dei dosaggi i risultati sono stati molto più soddisfacenti e non si segnala attualmente un aumento di frequenza di PTLD rispetto agli altri farmaci. Il dosaggio generalmente adottato è di 0.10-0.15 mg/Kg/die adattando la posologia in base al livello ematico di TAC misurato al T0, mantenendo livelli di 10-15 ng/ml entro il primo mese, ridotti poi a 6-10 per il mantenimento. Il Micofenolato Mofetile ha avuto rapido successo nel trapianto renale pediatrico come per l'adulto, entrando molto frequentemente a sostituire l'AZA pur con costo è 6-7 volte quello del vecchio farmaco. Anche se i risultati iniziali di riduzione del 50% della frequenza di RA non si sono ripetuti nel bambino, uno studio a 3 anni di combinazione MMF/CSA/C ha rilevato a 3 anni una riduzione di RA ed una sopravvivenza del 98%. Al momento le dosi sono di 1200 mg/m² /die. Il Sirolimus è utilizzato da qualche anno anche nel bambino in particolare quando si ricerca una riduzione del dosaggio della CSA con potenziale riduzione dei suoi effetti collaterali. Il potente effetto immunosoppressore del SIR ne consente l'utilizzo anche in protocolli calcineurin-free. Il SIR non ha fornito risultati molto significativi di miglioramento di frequenze di rigetto, però grande è l'interesse, sia nell'adulto che nel bambino, per il suo potenziale effetto antifibrotico nella malattia cronica da trapianto (CAN). Negli ultimi anni si è sviluppato un consenso dei Centri di trapianto Pediatrico Italiani ad attuare protocolli disegnati in collaborazione, finalizzati a valutare senza dispersione di energie scientifiche i risultati ottenibili con i nuovi farmaci. E' attualmente in corso di pubblicazione un protocollo di induzione con monoclonali anti- IL-2R, CSA e MMF ed è in studio l'uso di SIR sospendendo MMF ed associando dosi ridotte (50%) di inibitori di calcineurina per contrastare la CAN.

I risultati del trapianto renale pediatrico

Negli ultimi dieci anni si sono osservati eccezionali risultati con sopravvivenza del bambino sottoposto a trapianto di rene a 5 anni dal trapianto intorno al 99-98% nei soggetti di 6-10 anni. Negli adolescenti la sopravvivenza a 5 anni è minore, dell'ordine di 96-97% in LRT e CDT). Anche i più giovani riceventi (< 5 anni) hanno un rischio di vita maggiore. Nel primo anno di trapianto si registrano un terzo dei decessi, per lo più dovuti ad infezioni, accidenti cardiovascolari e, più raramente, linfomi (5%). I dati del CNT pediatrico riportano nel quadriennio 1998-2002 una sopravvivenza del 97.8% del paziente ad 1 anno e a 3 anni. Le principali cause di morte dei bambini con più di 10 anni di trapianto sono le infezioni (33%) e le neoplasie (25%). Le attuali sopravvivenze a 4 anni (bambini trapiantati dal 1995 in poi) sono del 96% per qualsiasi tipo di donazione. I dati più recenti indicano un aumento di aumento di morbilità per infezioni batteriche e fungine e per malattia linfoproliferativa PTLD.

La sopravvivenza del rene trapiantato

I rigetti acuti si sono ridotti drasticamente: dal 70% dei casi di CT e nel 57% di LRT nel 1987 al 31% e 27% rispettivamente nel 2002. Nel 2002 si segnalava una perdita del rene pediatrico trapiantato del 4% per LRT e del 6% per CT. La terapia del rigetto acuto pediatrico nel 57% dei casi nel registro NARPTCS è stata di 3 boli in giorni successivi di 20-25 mg/Kg. Nel 33% dei casi sono stati usati anticorpi mono o policlonali. La reversibilità del RA non è risultata correlata con l'uso di induzione policlonale o monoclonale ma piuttosto con l'età maggiore del bambino e con l'occorrenza del RA successiva al primo anno di trapianto. I dati disponibili in Italia mostrano un miglioramento della sopravvivenza del rene trapiantato che, al 1999, era ad 1 anno pari all'82% in CT e al 92% in LRT. I dati raccolti dal CNT pediatrico riportano nel quinquennio 1998-2002 (231 trapianti) una sopravvivenza dell'organo del 92.6% e dell'89.4% rispettivamente ad 1 anno e a 3 anni. I risultati nel trapianto dei bambini molto piccoli <1 anno è molto migliorato negli anni, passando da una sopravvivenza del paziente dall'88% in LRT e del 78% in CT nel periodo 1990-1995 al 96% e 94% rispettivamente nel periodo 1996-2000. La sopravvivenza del rene trapiantato è maggiore nei bambini < 10 anni che hanno la migliore emivita del rene trapiantato, soprattutto quando utilizzano reni di taglia adulta. I risultati peggiori in età pediatrica sono quelli sugli adolescenti, in cui il problema della scarsa compliance interferisce gravemente con i risultati attesi. In riceventi di 11-17 anni la sopravvivenza a 5 anni è molto minore non solo dei bambini più piccoli, ma anche degli adulti, eccetto di quelli di età molto avanzata >65 anni. Questi riceventi adolescenti hanno in genere un'eccellente sopravvivenza a breve termine (3 mesi-1 anno), ma mostrano una impressionante caduta fra 3 e 5 anni.

Le cause di perdita di funzione del rene trapiantato nel bambino

Il rigetto dell'organo trapiantato è certamente la causa più importante di perdita dell'organo, nelle casistiche USA ed Europee, responsabile nel 50-60% dei casi, anche se gli attuali farmaci ne hanno ridotto l'incidenza. Significativamente ridotta, grazie alla nuova farmacologia del trapianto, l'incidenza di RA, rimane elevata la frequenza di rigetto cronico e di nefropatia cronica da trapianto che rappresenta, come per il trapianto del rene nell'adulto, la causa più importante di perdita del trapianto nel lungo termine, responsabile del 32% delle perdite di funzione definitiva. Altre cause di perdita del rene trapiantato sono rappresentate dalla trombosi vascolare e dalla recidiva della malattia di base: in particolare le glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS), la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (GNMP), e l'iperossaluria primitiva. La recidiva di GSFS nel rene trapiantato è sicuramente il problema più grave in Nefrologia Pediatrica. La frequenza di recidiva è segnalata nel 14-50% ed aumenta fino all'80-100% dei casi nel secondo trapianto di rene quando il primo è perso per recidiva di GSFS. Particolarmente a rischio la popolazione afro-americana e i casi con storia molto breve di malattia prima dell'ingresso in dialisi o i bambini con fattore permeabilizzante sierico positivo.

La crescita dopo il trapianto

Una dei risultati più importanti del trapianto pediatrico è l'effetto sulla crescita staturale. Innanzi tutto è migliorata la statura media dei bambini al momento del trapianto per il miglioramento complessivo della terapia di appoggio della insufficienza renale terminale nel bambino, con correzione dell'anemia, della osteodistrofia uremica e con l'adozione di supplementi calorici per nutrizione entrante notturna quando l'apporto spontaneo è inadeguato ed infine per l'uso pre-trapianto di ormone ricombinante della crescita quando necessario. L'accrescimento del bambino migliora dopo il trapianto, ma non nel primo anno in cui la terapia corticosteroidica penalizza la ripresa della crescita. Successivamente, la ripresa di una buona funzione renale, il miglioramento dell'osteodistrofia uremica, la correzione dell'acidosi e dell'anemia concorrono ad un buon guadagno sul precedente ritardo di crescita. Negli anni successivi al primo e soprattutto se si riesce ad adottare protocolli che utilizzino scarse dosi o sospensione di steroidi, la crescita riprende abbastanza bene. La crescita dopo trapianto è tanto migliore quanto il bambino è piccolo (<5 anni), mentre rimane poco soddisfacente nell'adolescente. I risultati complessivamente sono discreti ma non ancora ottimali. È evidente che più il ragazzo è prossimo all'arresto di crescita più è difficile ottenere grandi miglioramenti. Molto interesse è stato rivolto nell'ultimo decennio alla possibilità di migliorare

la crescita nel bambino trapiantato utilizzando rhGH, l'ormone ricombinante della crescita, senza significativi rischi.

Il futuro del bambino trapiantato di rene

I Centri che per primi hanno avuto una consistente casistica di trapianto pediatrico hanno riportato risultati di inserimento nella vita lavorativa e sociale molto positivi anche se vi era una percentuale non trascurabile di insoddisfazione soprattutto per l'aspetto staturale. Al momento i dati più allarmanti sono quelli sulla mortalità cardiovascolare, che seppure migliori rispetto alla dialisi, vedono il bambino trapiantato ad un rischio di morte per patologia cardiovascolare acquisita 100 volte superiore rispetto ai coetanei sani. In conclusione il trapianto di rene pediatrico obbliga ad una terapia attenta ed a controlli scrupolosi: è però l'unico modo di riabilitare totalmente un bambino con malattia cronica di rene. I risultati sono molto positivi anche se restano ancora molti gli aspetti che potranno essere migliorati in futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, et al. The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 1999 May;3(2):152-67.
2. McDonald R, Ho PL, Stablein DM, et al. Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant*. 2001 May;1(1):55-60.
3. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):321-35.
4. Magee JC, Bucuvalas JC, Douglas G, et al. Pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2004 Apr;4(suppl.9):54-71.
5. Drukker A. Renal transplantation and long-term graft survival for all children and adolescents with end-stage renal failure. *Pediatr Transplant*. 2004 Aug;8(4):313-6.
6. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, et al. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):796-804. Epub 2003 Jun 14.
7. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2618-22.
8. Neu AM, Ho PL, McDonald RA, et al. Chronic dialysis in children and adolescents. The 2001 NAPRTCS Annual Report. *Pediatr Nephrol*. 2002 Aug;17(8):656-63. Epub 2002 Jun 21.
9. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, Heymans HS: Dutch cohort study. Long-term follow-up of renal transplantation in children: a Dutch cohort study. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):453-60.
10. Tejani A, Ho PL, Emmett L, et al. Reduction in acute rejections decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant*. 2002 Feb;2(2):142-7
11. Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2004 Aug;8(4):386-93.
12. Gipson DS, Ferris ME. A measure of success in kidney transplantations. *Pediatr Transplant*. 2004 Apr;8(2):104-5.
13. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2002 Dec;6(6):493-9.
14. Baum MA, Ho M, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant*. 2002 Dec;6(6):488-92.
15. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant*. 2004 Apr;8(2):113-9.
16. Shroff R, Rees L. the post-transplant lymphoproliferative disorder- literature review. *Pediatr. Nephrol* 2004; 19: 369-377
17. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, Heymans HS: Dutch cohort study. Long-term follow-up of renal transplantation in children: a Dutch cohort study. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):453-60.
18. Nocera A, Ghio L, Dall'Amico R, Fontana I, Cardillo M, Berardinelli L, Zanon GF, Scalapogna M, Zacchello G, Valente U, Ginevri F. De novo cancers in paediatric renal transplant recipients: a multicentre analysis within the North Italy Transplant programme (NITp), Italy. *Eur J Cancer*. 2000 Jan;36(1):80-6.
19. Matteucci MC, Giordano U, Calzolari A, Turchetta A, Santilli A, Rizzoni G. Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int*. 1999 Oct;56(4):1566-70.
20. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):688-96.
21. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant*. 2003 Dec;7(6):426-40.

22. Bartosh SM, Levenson G, Robillard D, Sollinger HW Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation*. 2003 Oct 27;76(8):1195-200.