

Le vaccinazioni nei bambini con patologia renale cronica

Desirèe Caselli¹, Massimo Farneti²

¹Direttore UOC Malattie Infettive Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria consorziale Policlinico di Bari; ²pediatra, Ravenna

Il bambino con patologia renale cronica non è riconducibile a una sola tipologia perché comprende il *paziente con insufficienza renale cronica* di cui si prevede l'ingresso in dialisi, come il *paziente già in dialisi*, ma anche il *paziente trapiantato*. Infine non si devono dimenticare i bambini con sindrome nefrosica (NS), che fortunatamente in oltre il 90% raggiungono una remissione, ma che presentano nel corso della malattia rilevanti problemi di deficit immunitari. Nel restante 10% i bambini con NS evolvono entro cinque anni in malattia renale terminale.

Le infezioni sono una causa significativa di morbilità e mortalità sia nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) sia nei destinatari di un trapianto di rene. Questa popolazione di pazienti, nonostante l'aumento di rischio causato sia dalla malattia di base sia dalle terapie, rimane sottovaccinata e quindi più vulnerabile alle malattie prevenibili con vaccino. La bassa copertura vaccinale è molto significativa nei pazienti adulti ma è presente anche in età pediatrica soprattutto per la vaccinazione antinfluenzale. Nonostante una diminuzione delle risposte anticorpali all'immunizzazione, in genere si riescono a ottenere, in questi pazienti, discreti livelli di protezione [1]. Come in altre gravi patologie pediatriche anche nelle malattie renali croniche, nella maggioranza dei casi, quando si presentano, il bambino ha già concluso il ciclo vaccinale di base e quindi la protezione per la maggior parte delle malattie prevenibili con vaccinazione è già acquisita. La malattia renale cronica e le terapie a essa collegate (immunosoppressori, dialisi, trapianto renale) causano una più o meno evidente immunodeficienza per cui il pediatra curante deve attentamente monitorare la conservazione della protezione per le vaccinazioni eseguite e programmare eventuali vaccinazioni aggiuntive in

riferimento alla patologia di base (es. antinfluenzale, antipneumococcica) [Tabella 1].

Fra le vaccinazioni standard quella contro l'epatite B (HBV) deve essere controllata nella sua risposta. I pazienti con nefropatie croniche infatti sono ad alto rischio di infezione da HBV; nei pazienti trapiantati tale infezione è associata a complicazioni sia a lungo che a breve termine inclusa l'epatite fulminante, la cirrosi e i tumori epatici; i pazienti dializzati sono ad aumentato rischio di diventare portatori cronici di HBV [2]. Fortunatamente nel nostro Paese tutti i bambini vengono vaccinati nel primo anno di vita, tuttavia è da considerare che esistono bambini (anche se pochi) che non rispondono alla vaccinazione e bambini immigrati da Paesi in cui non è fornita di base la vaccinazione (da ricordare che nella zona del Pacifico e in Asia HBV è endemico con un tasso di portatori dal 5 al 7%) [3].

Per questi motivi l'immunità deve essere verificata periodicamente (si consiglia annualmente) e mantenuta. A questo scopo sono stati sviluppati vaccini specifici, alcuni a più alto dosaggio e altri con l'utilizzo di adiuvanti particolari. Attualmente in Italia sono commercializzati due vaccini specifici entrambi per adolescenti oltre i 15 anni. Il primo è a dosaggio doppio (40 mcgr) (nome commerciale Hbvaxpro) rispetto a quello standard e può essere usato sia per il ciclo di base (quattro la paziente non sia vaccinato) con tre dosi (0, 1, 6 mesi) che come dose di richiamo; il secondo (nome commerciale Fendrix) è adiuvato con un composto lipidico (MPL) che lo rende molto più immunogeno del vaccino standard. Fendrix per il ciclo di base deve essere usato in 4 dosi (0, 1, 2, 6 mesi) e può essere usato anche come richiamo. In letteratura è segnalata anche la possibilità di vaccinazione intradermica che sarebbe più immunogena, ma le schede tecniche dei vaccini soprariportati escludono tale via di somministrazione.

Viene considerato protettivo un titolo anti HBV superiore a 100 UI/L; un titolo tra 10 UI/L e 100 UI/L è considerato a rischio di acquisizione dell'infezione specie se il paziente viene esposto a un inoculo elevato.

È necessario ripetere completamente il ciclo vaccinale in chi dopo una vaccinazione ha titoli anticorpali inferiori a 10 UI/L [4]. Per quanto riguarda il *virus influenzale* la vaccinazione annuale è raccomandata in tutti i pazienti nefropatici. La risposta immunitaria è sicuramente inferiore rispetto ai bambini sani anche se esistono dati sull'efficacia nel ridurre il rischio di ospedalizzazione [5]. Esistono alcune segnalazioni per un ciclo vaccinale a due dosi per rafforzare lo stimolo immunologico ma non c'è unanimità su questa pratica. La formulazione del vaccino con virus vivo attenuato (vaccino per uso spray

Tabella 1. Indicazioni vaccinali in base alla fase di malattia renale (da voce bibliografica 4, modificato)

Vaccino	Malattia renale cronica pre dialisi	Dialisi di mantenimento	Trapianto renale
Epatite A	calendario standard ¹	calendario standard	calendario standard
Epatite B	raccomandato ²	raccomandato	raccomandato
HIB	calendario standard	calendario standard	calendario standard
HPV	calendario standard	calendario standard	calendario standard
Influenza	raccomandato	raccomandato	raccomandato
Meningococco	calendario standard	calendario standard	calendario standard
MMR	raccomandato	raccomandato	controindicato
Pneumococco	raccomandato	raccomandato	raccomandato
DTP	calendario standard	calendario standard	calendario standard
Febbre Tifoide	calendario standard	calendario standard	calendario standard
VZV	raccomandato	raccomandato	controindicato

1. Si intende come da calendario standard della popolazione di pari età.

2. Seguire speciali attenzioni nella esecuzione/evoluzione risposta immunitaria.

nasale) è controindicata nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e nei pazienti in trattamento immunodepressivo.

La *vaccinazione antipneumococcica* è un presidio preventivo importante nei bambini con malattia renale cronica. La malattia renale infatti predispone a tassi più elevati di infezione da pneumococco e la polmonite in questi bambini può evolvere sfavorevolmente e provocare un aumento della mortalità. Dopo il vaccino antipneumococco coniugato è opportuno eseguire anche quello polisaccaridico 23 valente (PPV23), anche se in età pediatrica non vi sono studi specifici per i pazienti con patologia renale cronica e in altre patologie con immunodepressione l'aumento di protezione del PPV23 è stato limitato [6].

Le indicazioni per le *vaccinazioni con virus vivi* (MPRV) differiscono a seconda del livello di immunosoppressione e nei bambini trapiantati. Per quanto riguarda il trapianto, se necessaria, la vaccinazione va effettuata almeno 4 settimane prima, mentre nel post trapianto è opportuno attendere almeno un anno e valutare inoltre la normalità dei parametri immunologici. In bambini in dialisi la vaccinazione può essere effettuata in sicurezza, ma va verificata la siero protezione conferita dai vari ceppi virali poiché ci sono studi che mettono in evidenza sier conversionsi dal 70 all'80% (rispetto al 90-95% in bambini sani). Per nefropatici in trattamento immunosoppressivo valgono in linea di massima le indicazioni relative ai vari farmaci utilizzati e i relativi dosaggi. Si rimanda per un approfondimento al contributo pubblicato nel numero precedente di questa rivista [7].

I *bambini con SN* sono particolarmente suscettibili alle infezioni. Nonostante il crollo della mortalità da infezioni grazie all'uso degli antibiotici (dal 40% in era preantibiotica all'attuale 1,5%), le infezioni rappresentano ancora una delle complicanze più frequenti della SN. Le due infezioni più importanti e gravi nei bambini con SN prevenibili con vaccinazione sono quelle della varicella e dello pneumococco. Mentre per quanto riguarda la vaccinazione antipneumococcica non ci sono controindicazioni a eseguirla, se necessario, in corso di terapia immunosoppressiva, lo stesso non si può dire per l'antivaricella che va procrastinata (da uno a tre mesi) dopo la sospensione della terapia steroidea ad alte dosi. In bambini con SN non immuni per la varicella è consigliabile la chemioprofassi con Aciclovir (40mg/kg/die in 4 somministrazioni per 7 giorni) in caso di contatto con soggetto affetto da varicella o zoster [8]. Anche per gli altri vaccini a virus vivo attenuato (MPR) è necessario attendere un analogo periodo dalla sospensione della terapia steroidea ad alte dosi.

Per quanto riguarda i vaccini che utilizzano virus inattivati, ricombinanti o tossoidi questi possono essere utilizzati senza rischi nella NS.

Il sospetto che il *vaccino contro l'influenza* potesse causare una recidiva nei bambini in fase di remissione ha per lungo tempo causato una bassa copertura vaccinale nei bambini con SN. Un recente e ampio studio di coorte giapponese ha confrontato il tasso di recidiva in bambini con SN vaccinati contro l'influenza e non vaccinati. I risultati hanno messo in evidenza un rischio significativamente inferiore di ricaduta nei vaccinati (RR: 0,22, intervallo di confidenza al 95%: 0,14-0,35) e una buona protezione nei confronti dell'influenza rispetto ai non vaccinati (12,7% vs 25,4%, p = 0,01). Il vaccino per l'influenza deve perciò essere raccomandato poiché riduce il rischio di infezione durante le fasi di epidemia ed è associato a un minor rischio di ricaduta della SN [9-10]. ■

Bibliografia

- Kato S, Chmielewski M, Honda H et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Sep;3(5):1526-1533.
- Betjes M. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. Nat Rev Nephrol 2013 May;9(5):255-65.
- Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. Lancet 2018 Nov 24;392(10161):2313-2324.
- Ma BM, Yap DYH, Yip TPS et al. Vaccination in patients with chronic kidney disease-Review of current recommendations and recent advances. Nephrology (Carlton) 2021 Jan;26(1):5-11.
- Ishigami J, Sang Y, Grams ME et al. Effectiveness of influenza vaccination among older adults across kidney function: pooled analysis of 2005-2006 through 2014-2015 influenza seasons. Am J Kidney Dis 2020 Jun;75(6):887-896.
- Aikawa NE, França ILA, Ribeiro AC et al. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. Vaccine 2015 Jan 29;33(5):604-609.
- Farneti M. Le vaccinazioni nei bambini e nelle bambine con malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID). Quaderni ACP 2023;30:131-133.
- Consensus della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica (SINePe). La sindrome nefrosica in età pediatrica. Diagnosi e trattamento del primo episodio e della prima recidiva. Medico e Bambino 2019;38:577-588.
- Ishimori S, Ando T, Kikunaga K et al. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. Sci Rep 2021 Dec 2;11(1):23305.
- Angeletti A, Lugani F, La Porta E et al. Vaccines and nephrotic syndrome: efficacy and safety. Pediatr Nephrol 2022 Dec 13;1-14.