

Overview

Humoral rejection

Tran Dinh Long^{1*}, Hoàng Thi Diem Thuy²

¹*Vietnam Pediatric Uro-Nephrology, Hemodialysis and Transplantation Association,
18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

²*University of Medicine Pham Ngoc Thach, No. 2 Duong Quang Trung, Ward 12, District 10,
Hồ Chí Minh City, Vietnam*

Received 15 February 2022

Revised 2 March 2022; Accepted 10 March 2022

Abstract

Humoral rejection is nowadays a preoccupant problem that affects the graft survival. Humoral rejection is the main cause resulting in the loss of kidney function after transplantation. A good understanding of its pathophysiology would help the clinician to select an immunomodulator regimen as well as an appropriate management.

Keywords: Pediatric kidney transplant, humoral rejection, antibody-mediated rejection

* Corresponding author.

E-mail address: trandinhlonggs@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.395>

Thải ghép thể dịch ở trẻ em

Trần Đình Long^{1*}, Hoàng Thị Diễm Thúy²

¹Hội Thân - Tiết niệu, Lọc máu và Ghép tạng Trẻ em Việt Nam,
18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Số 2 Dương Quang Trung, P.12, Q.10, Tp. Hồ Chí Minh

Nhận ngày 15 tháng 2 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 2 tháng 3 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 3 năm 2022

Tóm tắt

Thải ghép thể dịch (TGTD) là một vấn đề trầm trọng và phức tạp gây ảnh hưởng lên sống còn của thận ghép. TGTD ngày nay đã trở thành nguyên nhân hàng đầu gây suy giảm chức năng thận ghép. Việc hiểu biết cơ chế sinh lý bệnh sẽ giúp nhà lâm sàng có sự lựa chọn thuốc điều hòa miễn dịch đúng đắn, có thái độ theo dõi thích hợp.

Từ khóa: ghép thận trẻ em, thải ghép thể dịch, thải ghép qua trung gian kháng thể

I. Giới thiệu

Thải ghép thể dịch (TGTD) là một vấn đề trầm trọng và phức tạp gây ảnh hưởng lên sống còn của thận ghép. TGTD ngày nay đã trở thành nguyên nhân hàng đầu gây suy giảm chức năng thận ghép. Điều trị TGTD là một thách thức trong việc bảo vệ thận ghép. Về mặt thuật ngữ, thải ghép thể dịch còn được gọi là thải ghép mạch máu hay thải ghép qua trung gian kháng thể. Trên góc độ sinh lý bệnh, đại đa số thải ghép thể dịch là qua kháng thể kháng HLA, tuy nhiên hiện tượng này cũng có thể bị kích hoạt bởi những con đường không thông qua kháng thể trực tiếp mà qua trung gian bổ thể, endotoxine hay tiểu cầu. Trong các trường hợp đó, không tìm thấy sự hiện diện của anti HLA. Do vậy, thải ghép thể dịch dường như là thuật ngữ phù hợp nhất [9]. Trên góc độ lâm sàng, tiêu chuẩn Banff chỉnh sửa năm 2015

bao gồm 3 yếu tố chính: hiện diện kháng thể kháng HLA người cho; lắng đọng C4d trên mảnh ghép; bằng chứng mô học [4].

II. Cơ chế bệnh sinh

Sự tích lũy tế bào nhớ (memory cell)

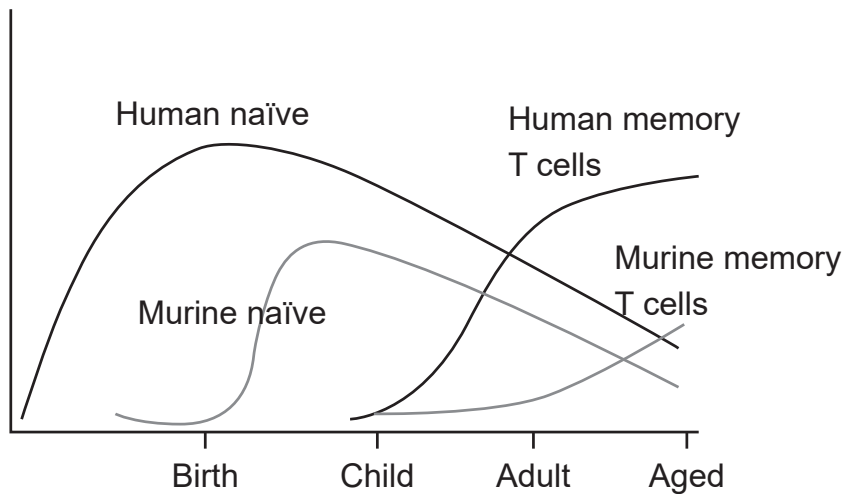
Đáp ứng miễn dịch dịch thể trong thải ghép thể hiện khả năng đáp ứng thể dịch của cơ thể với kháng nguyên lạ và khả năng của tế bào nhớ, thay đổi theo tuổi. Hình 1 cho thấy khả năng số lượng tế bào T nhớ có liên quan đáp ứng thể dịch sẽ ngày càng tăng theo tuổi. Mặc dù ngay từ khi mới sinh, đã có sự biệt hóa tế bào T.

Đáp ứng miễn dịch của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ chủ yếu nhờ các tế bào T nguyên sơ (naive). Trên những cơ địa này, các tác nhân gây ức chế hiện tượng đồng kích thích sẽ có hiệu quả cao hơn so với trẻ lớn trong việc điều trị điều hòa miễn dịch, vì các tế bào nhớ vốn phải cần có sự tích lũy theo thời gian. Tuy vậy, trẻ có ít tế bào nhớ thì

* Tác giả liên hệ

E-mail address: trandinhlonggs@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.395>

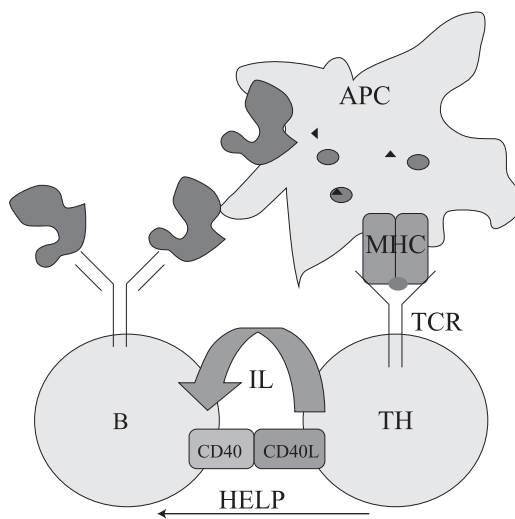


Hình 1. Tích lũy tế bào nhớ theo tuổi (Nguồn: *Pediatr Transpl* [6])

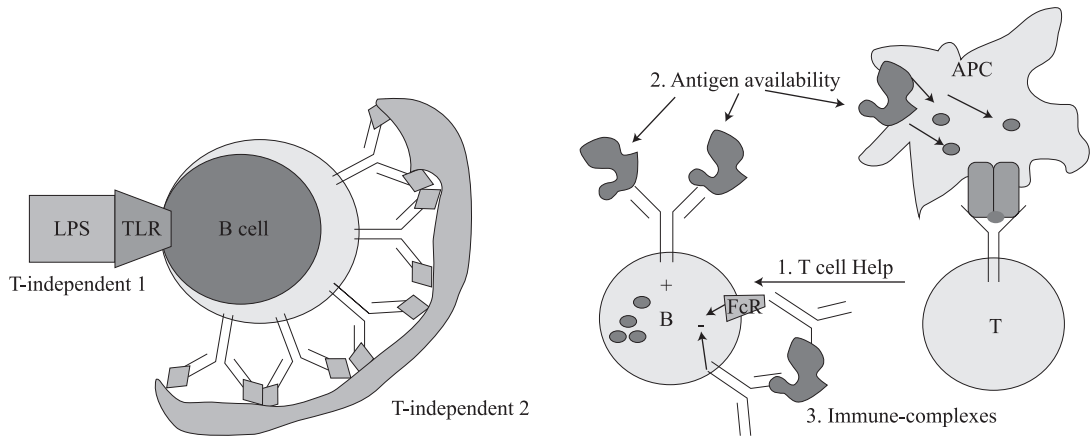
lại nhạy cảm với tình trạng nhiễm siêu vi và nhiễm nấm cơ hội. Đối với nhóm kháng nguyên là carbohydrate như kháng nguyên nhóm máu ABO, saccharide khác loài thì trẻ nhỏ có đáp ứng kém. Đáp ứng của tế bào B đối với kháng nguyên carbohydrate còn bị thiếu vắng trong nhiều năm đầu đời. Do đó, tác giả West nhận thấy trẻ nữ nhi dung nạp với ghép tim khác nhóm máu tốt hơn trẻ lớn và người lớn [12].

Sự kích hoạt tế bào B

Đây là nền tảng của cơ chế bệnh sinh trong thái ghép thể dịch và các vấn đề có liên quan đến điều trị. Tế bào B bị kích hoạt thông qua 3 con đường: (1) thông qua tế bào T với CD 40 ligand; (2) kích hoạt đa dòng tế bào B không lệ thuộc tế bào T-type 1: đòi hỏi cần có các tín hiệu của TLR (Toll like receptor) dưới sự kích hoạt của các endotoxin; (3) kích hoạt tế bào B không lệ thuộc tế bào T type 2: do các



Hình 2. Kích hoạt thông qua tế bào T (nguồn *Pediatr Transplantation* [6])



Hình 3. Kích hoạt tế bào B không lệ thuộc tế bào T (nguồn *Pediatr Transplantation* [6])

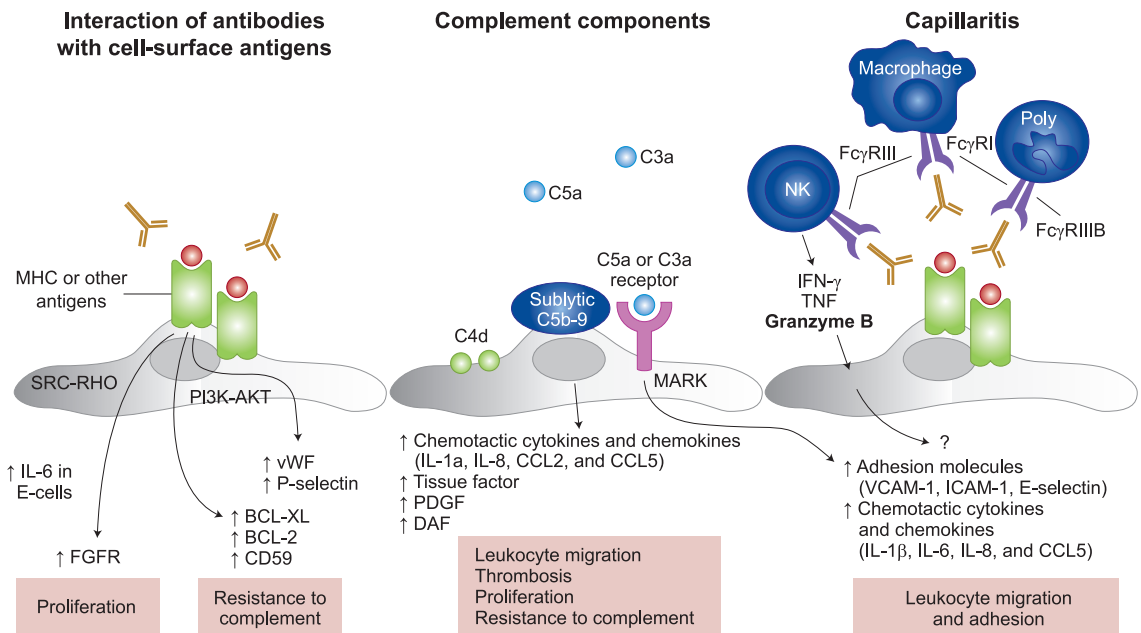
kháng nguyên nhóm saccharides ABO, kháng nguyên vỏ của phế cầu...

Kích hoạt tế bào B lệ thuộc tế bào T

Trong thải ghép thể dịch, kháng thể kháng HLA đặc hiệu với người cho (donor specific antibody DSA) là tác nhân chính gây kích hoạt tế bào B thông qua con đường thứ nhất

là lệ thuộc tế bào T. Vì vậy, một trong những nguyên tắc điều trị TGDĐ là củng cố thuốc ức chế tế bào T [2,10]. Kháng nguyên là peptids của MHC, đặc biệt là MHC nhóm II. Ngoài ra, có thể có sự tham gia của các kháng thể kháng ABO, kháng receptor type 1 đối với angiotensine II, kháng tế bào nội mạc, minor HLA.

Mechanisms of Donor-Specific Antibody-Mediated Endothelial Injury in Renal Allografts¹



Hình 4. Cơ chế phá hủy mảnh ghép trong thải ghép thể dịch (nguồn *Nat Rev Nephrol* 2012-8-235-257)

Tế bào B bị kích hoạt khi tế bào T trợ giúp (Th) được gắn với phân tử đồng kích thích CD40 và hoặc interleukine hòa tan, đồng thời, để trở nên hiệu quả, Th cần được kích hoạt bởi APC (antigen presenting cell) mang peptides của MHC đến trình diện ở TCR (Tcell receptor). Đáp ứng tạo kháng thể sẽ mất 2-3 tuần đồng thời cũng đã tạo nên dòng tế bào nhớ, như vậy lần sau khi tiếp xúc lại với kháng nguyên MHC này, đáp ứng tạo kháng thể sẽ nhanh và mạnh hơn rất nhiều lần [11].

Kháng thể kháng HLA được tạo thành sau ghép và đã có trước ghép là tác nhân gây ra TGTD. Tuy vậy, nguy cơ TGTD cao hơn ở nhóm có kháng thể kháng HLA mới hình thành (denovo DSA). Phức hợp kháng nguyên kháng thể khi gắn kết sẽ kích hoạt dòng thác bổ thể, từ đó tấn công màng từ bề mặt và chất hoạt hóa tiểu cầu dẫn đến thuyên tắc, tăng sinh tế bào nội mạc mạch máu; các tế bào viêm đại thực bào, bạch cầu đa nhân bị thu hút tạo ra các yếu tố tại chỗ, cytokine, phân tử dính tế bào (cell adhesion molecules) gây phá hủy mảnh ghép. (Hình 4)

Thải ghép tối cấp là tình trạng hoạt hóa rất nhanh của dòng thác bổ thể vào thời điểm tái tưới máu (reperfusion), xuất hiện rất nhanh trong vài phút, do phức hợp tấn công màng tràn vào nội mạc mạch máu của mô ghép gây phá hủy lập tức mô ghép. Thải ghép tối cấp thường do người nhận đã có sẵn lượng lớn kháng thể kháng HLA chống lại người cho trong cơ thể và nhanh chóng kích hoạt bổ thể khi tái tưới máu. Về mặt lý thuyết, immunoglobuline (IVIG) có tác dụng làm phân ly bổ thể khỏi bề mặt tế bào, sẽ có hiệu quả trong các trường hợp này, tuy nhiên trên thực tế, mảnh ghép chịu sự hoại tử và thuyên tắc trầm trọng và phải được lấy đi trong đại đa số trường hợp [3,7].

Khác với thải ghép tối cấp, thải ghép thể dịch cấp có thời gian hình thành từ vài ngày đến vài tuần tuân theo trình tự hoạt hóa tế bào B thông qua tế bào T. Thải ghép tiến triển nhanh (accelerated rejection) cũng là một dạng thải ghép thể dịch nặng, xuất hiện sớm và nặng vài ngày sau ghép, do các tế bào nhớ có sẵn bị kích hoạt [3,6,7].

Sự hiện diện của C4d trên mạch máu của mảnh ghép là một bằng chứng của tình trạng tổn thương nội mạc do hoạt hóa bổ thể. C4d được tạo ra khi protein C4 gắn vào phân tử bề mặt của tế bào bằng cầu nối amide hoặc ester, sau đó bị phân ly bởi protease thành dạng không hoạt tính. C4d có thể bị gắn trên màng trong rất nhiều tuần và là bằng chứng của tình trạng thải ghép thể dịch đã từng xảy ra. Sự hiện diện của C4d chứng tỏ đã có bổ thể bị hoạt hóa trên bề mặt mạch máu, tuy nhiên cần cẩn thận khi nêu ra mối quan hệ nhân quả giữa C4d và thải ghép thể dịch, vì đôi khi C4d cũng có “lợi” cho mảnh ghép, như trong hiện tượng mảnh ghép thích ứng (accomodation) [7,9].

Sự hiện diện của kháng thể kháng HLA đặc hiệu với mảnh ghép (DSA) là 1/3 bằng chứng để chẩn đoán thải ghép thể dịch. Tuy nhiên, vài trường hợp không tìm thấy các kháng thể này. Có hai lý giải cho điều này: (a) các kháng thể đã được tái hấp thu và lắng đọng tại mảnh ghép; (b) cơ chế thải ghép không do kháng thể kháng HLA.

Các kháng thể gây thải ghép thể dịch không phải kháng HLA: tế bào nội mô thể hiện nhiều loại kháng nguyên có thể kích hoạt sự tạo ra kháng thể từ người nhận (AECA: antiendothelial cell antibody), từ đó có thể gây thải ghép thể dịch mà không qua kháng thể kháng HLA. CMV được xem là tác nhân làm tăng đáp ứng tạo kháng thể đa dòng với tế bào nội mô. Gần đây, người

ta thấy kháng thể kháng tế bào nội mô chủ yếu là kháng thể kháng AT1 (angiotensin type 1 receptor). Dragun và cs đã mô tả 16 ca lâm sàng có thải ghép thể dịch với C4d âm tính và kháng trị với thymoglobuline và steroids. Đáp ứng với thay huyết tương, IVIG và Rituximab còn chưa rõ ràng. Các bệnh nhân đều có biểu hiện suy giảm chức năng thận ghép kèm theo cao huyết áp ác tính và thuyên tắc huyết khối [3].

Kích hoạt tế bào B không lệ thuộc tế bào T

Góp phần trả lời cho câu hỏi tại sao các thuốc điều hòa miễn dịch hiện hành đã tác động rất tốt trên tế bào T mà vẫn còn xảy ra thải ghép thể dịch.

Tế bào B vẫn có thể bị kích hoạt không cần tế bào T thông qua:

a. Kháng nguyên dạng lipopolysaccharides (LPS) như vi khuẩn Gram âm kích hoạt trực tiếp TLR (độc lập T type 1)

b. Kháng nguyên dạng polysaccharides như vỏ bọc của Pneumococcus kích hoạt B thông qua receptor đặc hiệu của kháng nguyên (độc lập T type 2) Hình 3

Khác với con đường lệ thuộc T, sự kích hoạt dạng này tạo ra đáp ứng sinh kháng thể một cách nhanh chóng trong vài ngày nhưng không tạo được khả năng nhớ [7].

Sự điều hòa tế bào B [11]

Cho đến nay vẫn còn nhiều giả thuyết trong cơ chế điều hòa tế bào B:

- Các kháng nguyên monomeric hòa tan tự nó có thể điều hòa hoạt động của tế bào B, xuất hiện khi tế bào B bị kích hoạt bởi tín hiệu đồng kích thích. Điều này được quan sát thấy trong ghép gan, trong đó sự phơi bày các kháng nguyên hòa tan gây ức chế tế bào B, ghép gan được xem như ghép có đáp ứng đồng miễn dịch (alloimmune)

- Vai trò của phức hợp miễn dịch và Fc receptor của immunoglobuline

- Vai trò của bổ thể C4b

Hiện tượng mảnh ghép thích ứng (accommodation)

Điều này không giống tình trạng dung nạp mảnh ghép (tolerance) trong đó, cơ chế đáp ứng miễn dịch với mảnh ghép bị xóa bỏ chọn lọc. Hiện tượng này là một quá trình cân bằng tinh tế vẫn còn đang được nghiên cứu và chưa được hiểu rõ. Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy trong hiện tượng mảnh ghép thích ứng, các kháng nguyên của mảnh ghép và các kháng thể có thể bị thay đổi cấu trúc hóa học, thay đổi lý tính dẫn đến việc gắn kết kém hiệu quả với bổ thể, từ đó giảm hoặc mất đáp ứng viêm. Trong mảnh ghép thích ứng, có lắng đọng C4d nhưng không có phức hợp C5b-C9 MAC (membrane attack complex). Điều này mở ra hướng nghiên cứu mới trong điều trị thải ghép thể dịch [7].

III. Cơ sở chẩn đoán thải ghép thể dịch

Hiện diện kháng thể kháng HLA người cho (DSA)

DSA có thể được phát hiện thông qua nhiều kỹ thuật, trong đó độc tế bào lệ thuộc bổ thể (complement-dependent lymphocytotoxicity CDC) là phương pháp được áp dụng nhiều nhất. Trong sàng lọc kháng thể kháng HLA, huyết thanh của người nhận sẽ được hòa với lympho T và B đã định danh HLA. Sàng lọc cross-match bằng phương pháp flow cytometry cho phép phát hiện thông qua huỳnh quang khi hòa tan huyết thanh bệnh nhân với các tế bào lympho đã đánh dấu huỳnh quang. Solid phase single antigen tests là phương pháp có độ nhạy và đặc hiệu cao, sử dụng các hạt gắn HLA thay cho tế bào lympho.

Lắng đọng C4d ở mảnh ghép

Phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sử dụng kháng thể đơn dòng kháng C4d trên mô cắt lạnh có độ nhạy cao hơn hóa mô miễn dịch peroxidase. C4d có thể cho kết quả âm tính giả khi có hiện tượng thiếu tưới máu mô như khi có hoại tử ống thận cấp hoặc chậm hoạt động mảnh ghép kèm theo.

Tổn thương giải phẫu bệnh

Theo đồng thuận mới từ Banff 2015, bằng chứng tổn thương mô trong thận ghép thể dịch khi có 1 trong các biểu hiện sau:

- Viêm vi mạch (microvascular inflammation)
- Viêm lớp áo trong hoặc viêm xuyên thành động mạch
- Thuyên tắc vi mạch huyết khối
- Tổn thương ống thận cấp

IV. Cơ sở lý luận điều trị thải ghép thể dịch và phản biện [3,6,9]

Anti- CD20: Rituximab

Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD-20, được thể hiện trên bề mặt các tế bào lympho B trưởng thành, tuy nhiên CD20 không có trên bề mặt tương bào. Rituximab đã được sử dụng điều trị trong nhiều loại bệnh lý ung thư và tự miễn. Ngoài khả năng tiêu diệt tế bào B, lợi ích của Rituximab còn ở khả năng điều hòa miễn dịch. Sau sử dụng rituximab 1-3 ngày, số lượng tế bào B sẽ giảm đáng kể. Kháng thể kháng CD20 chỉ tác động vào các dòng tế bào lympho B khi chúng chưa biệt hóa thành tương bào (plasma cell) trong khi chính tương bào lại là tế bào chính sản xuất ra kháng thể. Vì vậy, việc sử dụng anti CD20 chỉ dừng lại ở vai trò ức chế tế bào lympho B trưởng thành và dòng tế bào B nhớ. Hiệu quả của anti CD20 đã được chứng minh trong 75% thải ghép thể dịch. Có nhiều báo cáo liên quan đến tác dụng phụ khi sử

dụng Rituximab như tổn thương phổi (RALI rituximab associated lung injury), nhiễm cơ hội CMV, nấm, polyoma virus.

Immunoglobuline

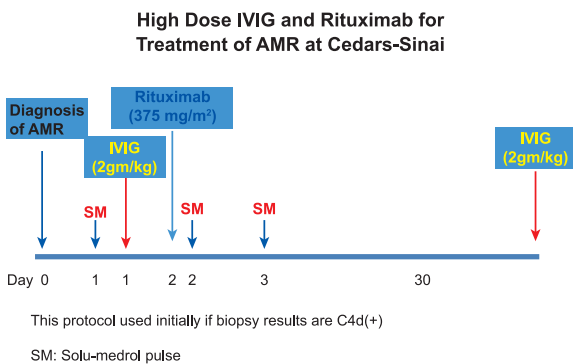
Immunoglobuline (IVIG) được xem là chất điều hòa miễn dịch và điều hòa phản ứng viêm tự nhiên. IVIG tham gia vào việc điều trị thải ghép thể dịch thông qua nhiều cơ chế như: khóa phần Fc receptor trên cấu trúc kháng thể, ức chế chức năng tế bào B, tách bỏ thể khời sự gắn kết vào bề mặt tế bào nội mô, ức chế gắn kết kháng nguyên với kháng thể, ức chế hoạt hóa dòng thác bổ thể.

Vai trò của IVIG trong việc phòng ngừa tổn thương mô do hiện tượng thiếu máu nuôi-tái tưới máu: trên thực nghiệm, các động vật được truyền IVIG trước hoặc trong vòng 1-2 giờ sau ra stroke có mức độ tổn thương do nhồi máu thấp hơn nhóm chứng. IVIG được cho là “gió rác” giúp làm sạch C3b vốn là hóa chất trung gian chính của các tổn thương não sau stroke.

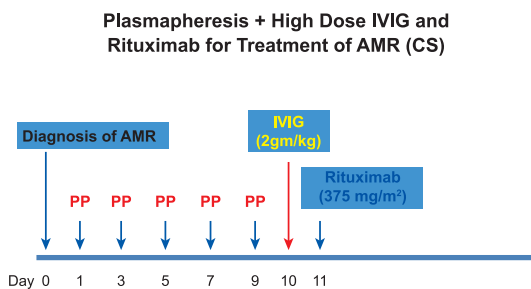
Trên thực tế IVIG là một thành phần chính của điều trị TGTD cũng như phác đồ giải miễn cảm. Khả năng đáp ứng với IVIG thay đổi tùy nghiên cứu từ 50 đến 80%. Đa số đồng thuận với các sử dụng liều đơn 2g/kg, vài tác giả chọn sử dụng 100-500mg/kg/ lần cách ngày đến khi có hiệu quả. IVIG thường được sử dụng kèm các phương pháp trị liệu khác như steroids, thay huyết tương. Nghiên cứu của Lefaucher [51] cho thấy giữa hai nhóm bị thải ghép thể dịch được điều trị bằng IVIG liều cao đơn độc và sử dụng phối hợp IVIG- Rituximab- thay huyết tương thì nhóm điều trị phối hợp có tỉ lệ sống còn mảnh ghép cao hơn 91,7% so với 50%. Tuy nhiên việc sử dụng IVIG có thể dẫn đến các biến chứng do sử dụng huyết phẩm như lây nhiễm virus, prion, và các phản ứng phản vệ, thuyên tắc, tổn thương thận cấp.

Thay huyết tương

Thay huyết tương giúp lấy đi nhanh chóng khỏi cơ thể các kháng thể kháng mảnh ghép, được xem là phương pháp nền tảng trong điều trị TGTĐ. Phương pháp thay huyết tương kết hợp IVIG cho thấy hiệu quả 80-90% với 80% mảnh ghép sống sau 18 tháng. Phương pháp thay huyết tương miễn dịch hấp phụ (immunoadsorption) có tác dụng lấy đi có chọn lọc các IgG nhưng chưa được áp dụng thường quy. Bên cạnh việc lấy đi các kháng thể kháng mảnh ghép, thay huyết tương có thể lấy đi các chất hòa tan được cho là “có ích” cho quá trình thích ứng của mảnh ghép như C4b.



Hình 5. Phác đồ không thay huyết tương
(Nguồn *Pediatr Nephrol* 2010 [7])



Hình 6. Phác đồ có thay huyết tương
(Nguồn *Pediatr Nephrol* 2010 [7])

Các phương pháp khác

Cắt lách: trong một số trường hợp đơn lẻ, đây là biện pháp điều trị cứu nguy và cho thấy có hiệu quả [5].

Bortezomib: là một chất ức chế proteasome từ đó dẫn đến chết tương bào có lập trình và giảm sản xuất kháng thể. Gần đây, bortezomib đã được chứng minh có thể sử dụng trên trẻ em và không gây các tác dụng phụ nguy hiểm tính mạng [1,8].

Ecuzumab (Alexion) là một kháng thể đơn dòng lai người ức chế sự kích hoạt C5, từ đó ngăn ngừa sự tạo ra phức hợp tấn công màng C5b-C9. Trong thải ghép thể dịch, thuốc vẫn còn đang được nghiên cứu [9].

V. Kết luận

Thải ghép thể dịch là một vấn đề quan trọng mà các nhà lâm sàng và nghiên cứu ghép tạng cần lưu tâm. Việc hiểu biết cơ chế sinh lý bệnh sẽ giúp nhà lâm sàng có sự lựa chọn thuốc điều hòa miễn dịch đúng đắn, có thái độ theo dõi thích hợp. Đối với nhà nghiên cứu, đây còn là lĩnh vực có nhiều hướng mở ra cho tương lai. Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ là một lĩnh vực có đáp ứng miễn dịch đặc biệt cần có nhiều nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] Gerhard O, Bernd D, Derek M et al. A Collaborative Transplant Study Report. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well-Matched Deceased Donor Transplants Transplantation 2017;101(11):2789-2792. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001811>.
- [2] Friedersdorff F, Banuelos-Marco B, Koch MT et al. Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation. *Res Rep Urol* 2021;13:87-95. <https://doi.org/10.2147/RRU.S289853>.

- [3] Hamilton AJ, Plumb LA, Casula A et al. Associations with kidney transplant survival and eGFR decline in children and young adults in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21:492. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02156-2>. PMID: 33208146
- [4] Min HC. Pediatric kidney transplantation is different from adult kidney transplantation. *Korean J Pediatr* 2018;61(7):205-209. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.7.205>.
- [5] Charu G, Asha M. Renal transplantation in children: Current status and challenges. *Apollo Medicine* 2017;14(2),88-89. <https://doi.org/10.2016/j.apme.2017.02.009>
- [6] Gjertson DW, Cecka JM. Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant* 2001;5(1):5–15. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2001.00137.x>.
- [7] Foster BJ, Dahhou M, Zhang X et al. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;96(5):469-475. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318298f9db>
- [8] Williams RC, West LJ, Opelz G. The risk of failure with HLA mismatch and recipient age in first pediatric (<18 years) kidney transplants. *Transplant Direct* 2018;4(7):e365. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000801>
- [9] Marlais M, Hudson A, Pankhurst L et al. Living donation has a greater impact on renal allograft survival than HLA matching in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2016;100(12):2717–2722. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001159>.
- [10] Jon Jin Kim, Susan VF, Stephen DM. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatr Nephrol* 2021;36(1):31–40. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04393-6>.
- [11] Harambat J, Van Stralen KJ, Schaefer F et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 2013;13(8):2066–2074. <https://doi.org/10.1111/ajt.12288>
- [12] Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371(6):549-558. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314376>.
- [13] Chaudhuri A, Gallo A, Grimm P. Pediatric deceased donor renal transplantation: An approach to decision making. II. Acceptability of a deceased donor kidney for a child, a snap decision at 3 AM. *Pediatr Transplant* 2015;19:785–791. <https://doi.org/10.1111/petr.12582>.
- [14] Dana RJ, Christine MW, Sundaram H. Epidemiology of end-stage renal failure among twins and diagnosis, management, and current outcomes of kidney transplantation between identical twins. *Am J Transplant* 2020;20(3):761–768.
- [15] Trnka P, McTaggart SJ, Francis A. The impact of donor/recipient age difference and HLA mismatch on graft outcome in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2018;22(7):e13265. <https://doi.org/10.1111/petr.13265>