

A donorspecifikus antitestek szerepének vizsgálata a gyermekkori májtranszplantációk hosszú távú kimenetelében

Erdélyi-Percs Éva dr.¹ ■ Szabó Dolóresz dr.¹
Szilvási Anikó dr.² ■ Dezsőfi Antal dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Országos Vérellátó Szolgálat, Transzplantációs Immungenetikai Laboratórium, Budapest

Bevezetés: A gyermekkori májtranszplantációk hosszú távú kimenetelének javítása érdekében az immunológiai mechanizmusok kerültek a kutatások középpontjába. A donorspecifikus antitesteknek (DSA-k) fontos szerepük van a graft túlélésében a szervtranszplantációk után, a májtranszplantáció esetén azonban ez még vitatott.

Célkitűzés: Tanulmányunk célja májtranszplantált gyermekeknél a DSA-k meghatározása, valamint a DSA-k jelenléte és a graft állapota közötti összefüggés vizsgálata volt.

Módszer: A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott 54 májtranszplantált gyermek vérmintájából történt a humán leukocyaantigén (HLA) elleni antitestek meghatározása. Vizsgáltuk, hogy a laboratóriumi vérvizsgálat eredményei – szérumbilirubin (összes, direkt), alkalikus foszfatáz (ALP), transzaminázok, gamma-glutamil-transzferáz (GGT), immunglobulin-G (IgG) –, az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányados-index (APRI) és a 4 tényezős alapuló fibrosisindex (FIB4) tekintetében van-e eltérés a DSA-pozitív, illetve a HLA-immunizált betegek esetén a nem immunizált csoporthoz képest.

Eredmények: A vizsgált paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbségeket a DSA-pozitív, a HLA-immunizált és a nem immunizált betegek csoportjai között.

Következtetés: Bár a jelen vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a vizsgált paraméterek esetén, de ez a kis elemszámból is adódhat. A DSA-eknek a grafftibrosis kialakulásában való szerepe tisztázására több páciens vizsgálata szükséges, ezért megkezdtük az összes páciensnél a DSA- és HLA- (donor, recipiens) meghatározást, valamint ennek a klinikai gyakorlatunkba való beépítését.

Orv Hetil. 2021; 162(47): 1897–1901.

Kulcsszavak: HLA-antitestek, DSA, gyermekkori májtranszplantáció, grafftibrosis, APRI

Importance of donor-specific antibodies in the long-term outcome of liver-transplanted children

Introduction: To improve the long-term survival of liver-transplanted children, immunological mechanisms became the main interest of researchers. Donor-specific antibodies (DSAs) play a significant role in graft survival after solid organ transplantation, although their role in liver transplantation is controversial.

Objective: The aim of our study was to determine the presence of DSAs in liver-transplanted children and to examine their effect on graft's condition.

Method: The determination of anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies was performed using the blood samples of 54 liver-transplanted children. We analysed the difference between the results of the laboratory blood examination – serum bilirubin (all, direct), alkaline-phosphatase (ALP), transaminases, gamma-glutamyl transferase (GGT), immunoglobulin-G (IgG) –, aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 index (FIB4) according to DSA and HLA immunization.

Results: We did not find any significant difference in the examined parameters regarding DSA and HLA immunization.

Conclusion: Although this study was not able to provide significant difference in the examined parameters, this can be explained with the low number of cases. To clarify the significance of DSA in graft fibrosis, we need a larger dataset. We started regular DSA and HLA (donor and recipient) determination during follow-up in liver-transplanted children.

Keywords: HLA antibodies, DSA, pediatric liver transplantation, graft fibrosis, APRI

Erdélyi-Percs É, Szabó D, Szilvási A, Dezsőfi A. [Importance of donor-specific antibodies in the long-term outcome of liver-transplanted children]. *Orv Hetil.* 2021; 162(47): 1897–1901.

(Beérkezett: 2021. március 2.; elfogadva: 2021. május 9.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; APC = (antigen-presenting cell) antigénprezentáló sejt; APRI = (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; DSA = donorspecifikus antitest; FIB4 = (fibrosis index based on 4 factors) 4 tényezős alapuló fibrosisindex; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HLA = humán leukocytáantigén; IgG = immunglobulin-G; MFI = medián fluoreszcens intenzitás; PCR = polimeráz-lánreakció; PFIC = progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis; SAB = single antigen bead; SSO = szekvensspecifikus oligonukleotid; SSP = szekvensspecifikus primer

A sebészeti technikák, a perioperatív gondozás és az immunosuppresszív terápiák fejlődésének köszönhetően a gyermekkori májtranszplantációk rövid távú kimenetele kedvező. A legtöbb transzplantációs központban a páciensek 1 éves túlélési aránya több mint 90%, az 5 éves túlélési arány pedig több mint 80% [1]. Az utóbbi években megjelent kutatások a hosszú távú poszttranszplantációs kimenetel javításának céljából az immunológiai mechanizmusokra, különösképp a donorspecifikus antitestek (DSA-k) szerepére is fókuszálnak.

A humán leukocytáantigének (HLA) olyan sejt felszíni fehérjék, melyek elsődleges feladata az antigénprezentáció. Az I. osztályba tartoznak a HLA-A, -B és -C fehérjék, melyek minden magvas sejt felszínén jelen vannak. Feladatuk az intracelluláris peptidok (például vírusfertőzések esetén) bemutatása a CD8+ citotoxikus T-lymphocytáknak. A II. osztályúak közé tartoznak a HLA-DQ, -DR és -DP-fehérjék, melyek az antigénprezentáló sejtek (APC-k) felszínén, a lymphocytákon, a dendritikus sejteken és a monocytákon vannak jelen. Az extracelluláris peptidokat mutatják be a CD4+ T-helper lymphocytáknak [2].

A DSA-k a recipiens szervezetében keringő donorspecifikus HLA-ellenes antitestek. Azokat a DSA-kat, melyek már a transzplantációt megelőzően is jelen vannak – egy korábbi immunizációs esemény, például korábbi transzplantáció, transzfúzió vagy várandósság miatt –, preformált antitesteknek nevezzük. A májtranszplantáció kivételével már az összes szolid szerv transzplantációja esetén bebizonyosodott, hogy a preformált antitestek jelenléte csökkenti a korai poszttranszplantációs időszakban a graft túlélését, valamint nagyobb eséllyel követke-

zik be a graft antitestmediált rejekciója, ami a graft ereinek thrombosisához, majd a graft elégtelenségéhez vezet. DSA-k keletkezhetnek *de novo*, a transzplantáció után is, amelyek főként krónikus rejekciót idéznek elő [3]. Bár a májtranszplantációk esetén a *de novo* DSA-k szerepe még nem tisztázott, vesetranszplantációban már bizonyítottan csökkentik a graft túlélését [4].

A DSA-k monitorozásának célja a graft elégtelenségének korai felismerése. Az időben megkezdett célzott kezelés nagy jelentőséggel bír a hosszú távú szövödmények rizikójának csökkentése és a páciens, valamint a graft várható élettartamának javítása szempontjából.

Több nemzetközi tanulmány is vizsgálta a gyermekkorban májtranszplantáción átesett páciensek esetében a DSA-k jelenléte és a klinikai állapot közötti összefüggést, de a hazai páciensek vonatkozásában még nem történt ilyen jellegű vizsgálat. Magyarországon a májtranszplantált gyermekek utánkövetési protokolljának korábban nem volt része a DSA-vizsgálat, így munkánk célja, hogy összegezzük kezdeti tapasztalatainkat.

Betegek és módszerek

Kutatásunkba 54 pácienszt vontunk be, akiknek a májtranszplantációja 18 éves koruk előtt, 1997 és 2019 között történt, a transzplantációt követő gondozásuk az I. Sz. Gyermekklinikán zajlik, és történt náluk HLA-ellenes antitest meghatározás.

A HLA-tipizálás, valamint a HLA-ellenes antitestek és a DSA-k detektálása az Országos Vérellátó Szolgálat Transzplantációs Immungenetikai Laboratóriumában történt. A donor és a recipiens HLA-tipizálása polimeráz-lánreakciót követő szekvensspecifikus primer és/vagy szekvensspecifikus oligonukleotid (PCR-SSP/PCR-SSO) technika használatával történt. A recipiens szervezetében keringő HLA-ellenes antitesteket 'single antigen bead' (SAB) technikával vizsgáltuk. HLA-immunizáltak tekintettük azokat a betegeket, akiknél legalább egy HLA ellen 1000 MFI feletti értékkel antitest volt kimutatható. A DSA-positivitas küszöbértéke 500 MFI volt. A vizsgálatokhoz szükséges vérminta levétele a reguláris éves kontrollvizsgálatkor történt, így pluszvénnapunkciót nem jelentett a gyermekek számára.

A graft állapotának felmérésére a biokémiai mutatókon túl hasi ultrahangot és Doppler-ultrahangot, valamint a noninvazív fibrosismarkerek közül az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindexet (APRI) és a 4 tényezős alapuló fibrosisindexet (FIB4) használ-

tuk. Az APRI meghatározása a $[(\text{GOT}/\text{GOT felső normálérték}) \times 100] / \text{thrombocytaszám képlettel}$ történik (a GOT felső normálértékeként 40 U/l-t határoztunk meg). A FIB4 meghatározása az $(\text{életkor} \times \text{GOT}) / (\text{thrombocytaszám} \times \text{GPT}^{1/2})$ képlettel történik. Nem alkoholos eredetű steatohepatitiszes felnőtt páciensek esetében az előrehaladott fibrosis azonosítására a javasolt határértékek $\text{APRI} \geq 1,5$ és $\text{FIB4} \geq 2,67$, ezek az értékek azonban gyermekek esetén alacsonyabbak lehetnek [5].

Tanulmányunkban a rutinszerű laboratóriumi vérvizsgálatok sorából a szérumbilirubin (összes, direkt), az alkalikus foszfatáz (ALP), a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és az immunglobulin-G (IgG) értékeit határoztuk meg.

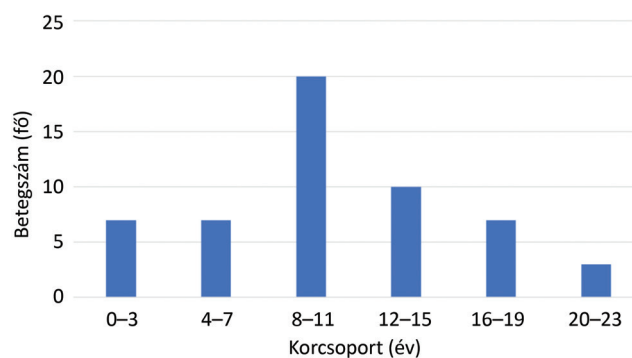
Felmértük, hogy a laboratóriumi vérvizsgálat eredményeiben, a graft típusában (élő donortól vagy kadáver donortól származó), valamint az APRI és a FIB4 értékében van-e szignifikáns eltérés a DSA-k és a HLA-immunizáltság tükrében. Ehhez a vizsgálathoz kétmintás T-próbát alkalmaztunk, a szignifikanciaszintet 0,05-ban határoztuk meg, 95%-os konfidenciaintervallum mellett.

Eredmények

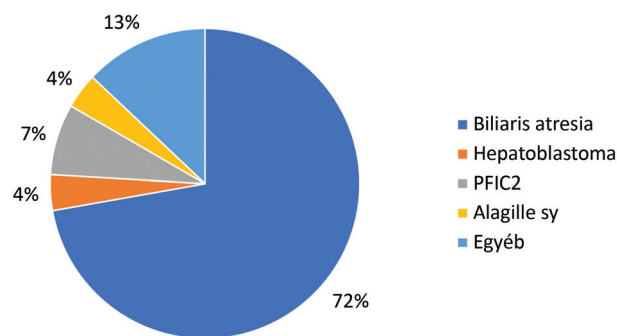
Az 54 páciens 57%-a lány és 43%-a fiú volt. A DSA-vizsgálat idején a betegek átlagéletkora 10,9 év (tartomány 1,4–23,3 év) volt (1. ábra). A transzplantáció és a DSA-vizsgálathoz szükséges vérminta levétele között eltelt idő mediánja 8,6 év (tartomány: 48–8162 nap) volt. A betegek transzplantációhoz vezető alapbetegsége 72%-ban biliaris atresia, 7%-ban 2-es típusú progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis (PFIC2), 4%-ban Alagille-szindróma, 4%-ban hepatoblastoma és 13%-ban egyéb betegség (vena portae fejlődési rendellenesség, autoimmun hepatitis és szklerotizáló cholangitis – 'overlap' (átfedő) szindróma, neonatalis haemochromatosis, Wilson-kór, alfa-1-antitripszin-hiány, cryptogen májcirrhosis, primer szklerotizáló cholangitis) volt (2. ábra). A vizsgálatba bevont betegek többségének, 89%-ának külföldi transzplantációs centrumban, míg 11%-ának Magyarországon, a Semmelweis Egyetem Sebészeti és Transzplantációs Klinikáján történt a transzplantációja. A beültetett graft a páciensek 67%-ában élő donortól származott. A vizsgálat idején az immunszuppresszív kezelés a vizsgált betegek 80%-ában takrolimusszal, 20%-ában ciklosporinnal történt. Összesen 7 esetben volt szükség kombinált immunszuppresszív kezelésre: a takrolimuszterápia mellett 5 gyermek mikofenolát-mofetil-, 1 beteg szteroid- és 1 beteg mikofenolát-mofetil + szteroid kezelésben is részesült.

Az 54 gyermekből 32-nél (59%) detektáltunk HLA-ellenes antitesteket (MFI>1000), azonban csupán 10 páciensnél történt DSA-meghatározás (vagyis a HLA-antitest donorspecificitásának meghatározása), közülük 8-an DSA-pozitívak (MFI>500) voltak. 32 gyermeknél összesen 244 HLA-ellenes antitestet detektáltunk, me-

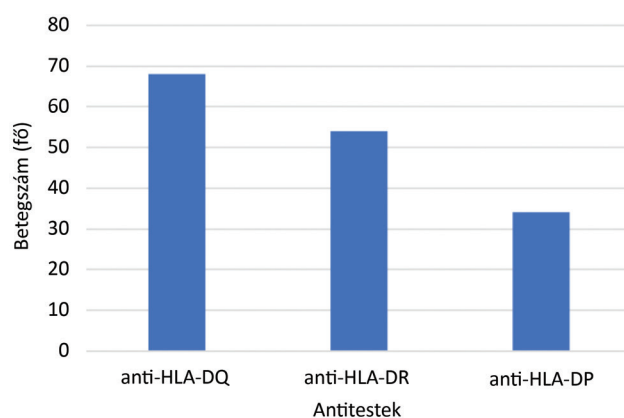
lyek 64%-a II. osztályú (anti-HLA-DQ [43%], anti-HLA-DR [35%], anti-HLA-DP [22%]) (3. ábra), míg 36%-a I. osztályú volt. A HLA-DQ ellen termelődött antitestek közül a HLA-DQ2 (12%), a HLA-DQ7 (12%), a HLA-DQ8 (12%) és a HLA-DQ9 (12%) elleni antitestek, míg a HLA-DR ellen termelődött antitestek



1. ábra A páciensek életkor szerinti megoszlása a DSA-vizsgálat idején (n = 54)
0-3 év: 7 fő, 4-7 év: 7 fő, 8-11 év: 20 fő, 12-15 év: 10 fő, 16-19 év: 7 fő, 20-23 év: 3 fő
DSA = donorspecifikus antitest



2. ábra A transzplantációhoz vezető alapbetegségek megoszlása (n = 54)
Alagille sy = Alagille-szindróma; PFIC= progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis



3. ábra A II. osztályú HLA-ellenes antitestek megoszlása – anti-HLA-DQ: 68, anti-HLA-DR: 54, anti-HLA-DP: 34 (n = 156)
HLA = humán leukocyaantigén

közül a HLA-DR4 (19%) elleni volt a leggyakoribb. A 8 DSA-pozitív páciensnél összesen 13 DSA-t detektáltunk, melyek közül 9 II. osztályú antitest (67%: anti-HLA-DQ) volt.

Betegeinket a HLA és a DSA-pozitivitás alapján 3 csoportra osztottuk: I. DSA-pozitív (n = 8), II. HLA-immunizált (n = 24) és III. nem HLA-immunizált (n = 22) gyermekek.

A vizsgált laboratóriumi paraméterek – szérumbilirubin (összes, direkt), ALP, GOT, GPT, GGT, IgG –, valamint az APRI és a FIB4 esetén nem találtunk szignifikáns különbségeket az egyes csoportok között. Az I. csoportban a III. csoporthoz képest magasabb volt a GOT (51,88/43,14 U/l; p = 0,713), a GPT (67/30,95 U/l; p = 0,452), az APRI (0,73/0,63; p = 0,803) és a FIB4 (0,41/0,35; p = 0,594) értékeinek átlaga. A II. és a III. csoport összehasonlításakor a II. csoportban magasabb volt ugyan a GPT (32,67/30,95 U/l; p = 0,857), az IgG (11,44/11,2 g/l; 0,779), az összbilirubin (16,54/11,72 µmol/l; p = 0,273), a direktbilirubin (5,04/3,18 µmol/l; p = 0,359), az APRI (0,64/0,63; p = 0,96) és a FIB4 (0,47/0,35; p = 0,762) értékeinek átlaga (I. táblázat), szignifikáns különbség azonban nem igazolódott.

A graft típusa (élő vagy kadáver donor) és a DSA-k jelenléte között sem találtunk szignifikáns kapcsolatot (I. csoport: 13% vs. III. csoport: 36% kadáver donor,

p = 0,162; II. csoport: 33% vs. III. csoport: 36% kadáver donor, p = 0,834).

A graft állapotának felmérésére a biokémiai mutatókon túl hasi ultrahangot, Doppler-ultrahangot, valamint a noninvazív fibrosismarkerek közül az APRI-t és a FIB4-et használtuk. 4 gyermek esetében jelentősen magasabb volt az APRI értéke (3,19; 3,10; 4,85; 1,55), melyekhez a FIB4 vonatkozásában is az átlagnál (0,41) magasabb értékek (1,05; 1,88; 2,18; 0,85) társultak. Ezen gyermekeknél ultrahangon fokozott inhomogenitású graft ábrázolódott, valamint a biokémiai mutatók is a graft állapotának romlását jelezték. 2 betegnél (APRI: 3,19; 3,10) biopsziával igazolt rejeckió zajlott. Az egyik esetben celluláris, míg a másik esetben krónikus rejeckió talaján kialakult akut celluláris rejeckió jelei mutatkoztak. A 3. páciens (APRI: 4,85) esetében a májtranszplantáció után az alapbetegség (szklerotizáló cholangitis) kiújulását, következményeként a graft állapotromlását tapasztaltuk. A 4. páciens (APRI: 1,55) esetében pedig epeúti anasztomózisűkület talaján kialakult graftkárosodás állt a háttérben. A 4 gyermek közül 1 nem HLA-immunizált és 3 HLA-immunizált volt, akik közül az egyik gyermek bizonyítottan DSA-pozitív volt. Vizsgálatunk során a súlyos fibrosis gyakrabban fordult elő a HLA-immunizált páciensek esetén. A graft állapotának felmérésében sem a laboratóriumi paraméterek, sem az ultrahang, az APRI vagy a FIB4 nem bizonyult elég érzékeny mutatóknak a kis- és közepes fokú fibrosis kimutatásában.

1. táblázat | A laboratóriumi vérvizsgálat eredményei és az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex

	Csoport	Átlag	Szignifikancia (p)	Csoport	Átlag	Szignifikancia (p)
ALP (U/l)	I.	244,5	0,088	II.	257,17	0,166
	III.	315,55		III.	315,55	
GOT (AST) (U/l)	I.	51,88	0,713	II.	40,33	0,812
	III.	43,14		III.	43,14	
GPT (ALT) (U/l)	I.	67,00	0,452	II.	32,67	0,857
	III.	30,95		III.	30,95	
GGT (U/l)	I.	51,63	0,823	II.	40,21	0,626
	III.	62,50		III.	62,50	
IgG (g/l)	I.	10,74	0,680	II.	11,44	0,779
	III.	11,20		III.	11,20	
Bilirubin (összes) (µmol/l)	I.	9,25	0,177	II.	16,54	0,273
	III.	11,72		III.	11,72	
Bilirubin (direkt) (µmol/l)	I.	2,29	0,272	II.	5,04	0,359
	III.	3,18		III.	3,18	
APRI	I.	0,73	0,803	II.	0,64	0,96
	III.	0,63		III.	0,63	
FIB4	I.	0,41	0,594	II.	0,47	0,762
	III.	0,35		III.	0,35	

ALP = alkalikus foszfatáz; ALT = alanin-aminotranszferáz; APRI = aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex; AST = aszpartát-aminotranszferáz; FIB4 = 4 tényezőn alapuló fibrosindex; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; IgG = immunglobulin-G

Megbeszélés

A vizsgált páciensek több mint felénél (32/54, 59%) detektáltunk HLA-ellenes antitesteket. 10 páciensnél történt DSA-meghatározás, közülük 8-an DSA-pozitívak voltak, azaz a 32 HLA-immunizált páciens közül csak 8 esetben tudtuk bizonyítani a DSA-pozitivitást. Mivel gyermekek esetén kevésbé számítottunk korábbi immunizációs események (például várandósság, vetélés, transzfúzió) miatt preformált HLA-ellenes antitestek létrejöttére, feltételezhető, hogy az esetek többségében a detektált HLA-ellenes antitestek donorspecifikusak. Ez alapján a vizsgált gyermekek közel fele DSA-pozitív lehet, ennek bizonyítása azonban további vizsgálatokat igényel. Nemzetközi tanulmányok eredményeit áttekintve a detektált HLA-ellenes antitestek nagy része donorspecifikus, azaz a vizsgált páciensek közel felénél (41–52%) észleltek DSA-pozitivitást [6–10].

Vizsgálatunkban 32 betegnél 244 HLA-ellenes antitestet detektáltunk, melyek 64%-a II. osztályú volt. Több nemzetközi tanulmány a II. osztályú HLA-ellenes antitestek még nagyobb arányú jelenlétét igazolta a jelen vizsgálati eredményeinkhez képest [6, 9, 10].

A betegek klinikai állapota, a graft esetleges fibrosis és a DSA-, HLA-antitestek közötti kapcsolat tekintetében a vizsgált laboratóriumi paraméterek között – szérumbilirubin (összes, direkt), ALP, GOT, GPT, GGT, IgG – és a számított APRI, FIB4 értékében nem találtunk szignifikáns különbséget a vizsgált időszakban az egyes betegcsoportok között; ám a nemzetközi kutatásokkal egybehangzó az az eredményünk, hogy a DSA-pozitív páciensek csoportjában – bár nem szignifikánsan, de – magasabb volt a GOT- és a GPT-értéknek az átlaga a DSA-negatív csoportjához képest [6, 8, 10].

Megfigyelésünk szerint súlyos fibrosis gyakrabban fordult elő a HLA-immunizált páciensek körében. Több nemzetközi tanulmány beszámolt már arról, hogy összefüggést találtak a DSA-k jelenléte és a graft állapota között. *Kivelä és mtsai* tanulmányában a DSA-pozitív páciensek között szignifikánsan gyakoribb volt a portális gyulladás, valamint nem szignifikánsan, de több esetben detektálták a graft fibrosisát [6]. *Miyagawa–Hayashino és mtsai* vizsgálatában a DSA-pozitív gyermekeknél a graft-fibrosis vagy a cirrhosis jelentősen nagyobb arányban fordult elő [8]. *Tokodai és mtsai* kutatása során azon gyermekeknél, akiknél a májgraft fibrosisát detektálták, szignifikánsan magasabb volt a II. osztályú HLA-ellenes antitestek jelenléte [11].

A jelen vizsgálat tapasztalatai alapján az Országos Vértellátó Szolgálat Transzplantációs Immungenetikai Laboratóriuma és a Transzplantációs Koordinációs Iroda együttműködésével minden gondozottunknál szeretnénk megteremteni a DSA-meghatározás lehetőségét és beépíteni klinikai gyakorlatunkba, amihez a szükséges recipiens- és donor-HLA-tipizálásokat megkezdjük.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: E.-P. É.: Adatgyűjtés, statisztikai elemzés, a kézirat megírása. Sz. A.: HLA-tipizálás, a HLA-ellenes antitestek és a DSA-k detektálása. Sz. D.: Témavezető, a kutatás szakmai felügyelete, kritikai észrevételek. D. A.: Témavezető, a beteganyag biztosítása, a kutatás szakmai felügyelete, kritikai észrevételek. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Rawal N, Yazigi N. Pediatric liver transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64: 677–684.
- [2] Mosaad YM. Clinical role of human leukocyte antigen in health and disease. *Scand J Immunol.* 2015; 82: 283–306.
- [3] Kalmár-Nagy K. Transplant immunology. In: Gaál Cs. (ed.) *Surgery.* [Transzplantációs immunológia. In: Gaál Cs. (szerk.) *Sebészet.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012; pp. 402–405. [Hungarian]
- [4] Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, et al. *De novo* donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2532–2541.
- [5] Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, et al. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE* 2014; 9: e104558.
- [6] Kivelä JM, Kosola S, Peräsaari J, et al. Donor-specific antibodies after pediatric liver transplantation: a cross-sectional study of 50 patients. *Transpl Int.* 2016; 29: 494–505.
- [7] Kivelä JM. Prevalence of donor-specific antibodies after pediatric liver transplantation: a meta-analysis. *Transplant Direct.* 2016; 2: e114.
- [8] Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1333–1342.
- [9] Grabhorn E, Binder TM, Obrecht D, et al. Long-term clinical relevance of de novo donor-specific antibodies after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 1876–1881.
- [10] Wozniak LJ, Hickey MJ, Venick RS, et al. Donor-specific HLA antibodies are associated with late allograft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 1416–1422.
- [11] Tokodai K, Miyagi S, Nakanishi C, et al. Association of post-transplant donor-specific HLA antibody with liver graft fibrosis during long-term follow-up after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018; 22: e13169.

(Erdélyi-Percs Éva dr.,
Budapest, Bókay János u. 53–54., 1083
e-mail: erdelyi.eva@phd.semmelweis.hu)