

Lek. Małgorzata Kępska-Dzilińska

CHOROBY NEREK U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU SZPIKU

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Promotor pomocniczy: dr n.med. Ewa Karakulska-Prystupiak

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,

Centralny Szpital Kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

Słowa Kluczowe: przewlekła choroba nerek, przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych, ostre uszkodzenie nerek, biomarkery ostrego uszkodzenia nerek.

Key Words: chronic kidney disease, allogeneic stem cell transplantation, acute kidney injury, markers of acute kidney injury.

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania prof. dr hab. n. med. Jolancie Małyszko i dr n. med. Ewie Karakulskiej-Prystupiuł, wszystkim koleżankom i kolegom z Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych oraz mojej rodzinie.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

L.p.		IF	Punkty MNiSZW
1	Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupiuk E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyszko J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1141-1144.	0,9	40
2	Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupiuk E, Tomaszewska A, Basak GW, Małyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogenic Hematopoietic Cell Transplant. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1137-1140.	0,9	40
3	Kępska-Dzilińska M, Zhymaila A, Małyszko J; Kidney damage in patients after allogenic stem cell transplantation; Wiad Lek. 2022;75:877-880.		20
4	M. Kępska-Dzilińska, E.Karakulska-Prystupiuk, A. Kaszyńska, G.W. Basak, J. Małyszko; The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation; Renal Failure 2023;45:2263581.	3,00	40
Łącznie		4,8	140

Spis treści:

1. Wykaz stosowanych skrótów.....	6
2. Streszczenie w języku polskim.....	8
3. Streszczenie w języku angielskim/Abstract.....	11
4. Wstęp.....	14
4.1 Przeszczepienie szpiku - podstawowe pojęcia, podział.....	14
4.1.1 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych- definicja, procedura.....	15
4.1.2 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych- definicja, procedura.....	16
4.2 Przewlekła choroba nerek i ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku - obecny stan wiedzy, diagnostyka.....	16
4.2.1. Zarys patofizjologii przewlekłej choroby nerek, obraz choroby, kryteria i klasyfikacja.....	16
4.2.1.1 Przewlekła choroba nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku.....	18
4.2.2 Ostre uszkodzenie nerek, kryteria rozpoznania, klasyfikacja.....	19
4.2.2.1 Biomarkery ostrego uszkodzenia nerek	21
4.2.2.2 Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku.....	24
4.2.3 Występowanie zespołu nerczycowego i kłębuszkowego zapalenia nerek po przeszczepieniu szpiku.....	27
4.3. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	28
5. Założenia i cel pracy.....	30
6. Metodyka.....	30
6.1. Informacje ogólne.....	30
6.2 Badania laboratoryjne.....	31
7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską.....	32
8. Wyniki	49
9. Wnioski.....	50
10. Piśmiennictwo.....	51
11. Opinia Komisji Bioetycznej.....	58
12. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.....	59

1. Wykaz stosowanych skrótów

ACR - albumin-creatinine ratio (wskaźnik albumina/kreatynina)

ADPKD - Autosomal dominant polycystic kidney disease (autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek)

AER - Albumin excretion rate (wydalanie albuminy z moczem)

AKD - acute kidney disease (ostra choroba nerek)

AKI- acute kidney injury (ostre uszkodzenie nerek)

alloHSCT - allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych)

APC- antigen presenting cell (komórki prezentujące antygeny)

autoHSCT- autologous hematopoietic stem cell transplantation (przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych)

CKD- chronic kidney disease (przewlekła choroba nerek)

CMV- Cytomegalovirus (cytomegalowirus)

eGFR - estimated glomerular filtration rate (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

FSGS - Focal segmental glomerulosclerosis (Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych)

GCS- Corticosteroids (glikokortykosteroidy)

GFR - glomerular filtration rate (wskaźnik filtracji kłębuszkowej)

GVHD Graft-Versus-Host Disease (Choroba Przeszczep przeciwko gospodarzowi)

Hb - haemoglobin (hemoglobina)

HLA - human leucocyte antigens (ludzkie antygeny zgodności tkankowej)

HSCT - hematopoietic stem cell transplantation (transplantacja komórek krwiotwórczych)

IGF1 - insulin-like growth factor (insulinopodobny czynnik wzrostu)

IGFBP7 - Insulin-like growth factor-binding protein 7 (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7)

IL-18 - Interleukin-18 (interleukina 18)

KIM-1- Kidney Injury Molecule-1 (Cząsteczka uszkodzenia nerek-1)

GN- glomerulonephritis (kłębuszkowe zapalenie nerek)

L-FABP - liver-type fatty acid-binding protein (białko wiążące kwasy tłuszczowe typu wątrobowego)

MAC- myeloablative conditioning (kondycjonowanie mieloablacyjne)

MCD- Minimal Change Disease (choroba zmian minimalnych)

MGN - Membranous Glomerulonephritis (błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)

NGAL- neutrophil gelatinase-associated lipocalin (lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii)

NMA- nonmyeloablative conditioning (kondycjonowanie niemieloablacyjne)

NS - nephrotic syndrome (zespół nerczycowy)

PBSCT- peripheral blood stem cell transplantation (przeszczepienie komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej)

PLA2R- Phospholipase A2 Receptor (receptor fosfolipazy A2)

RAA - renin–angiotensin–aldosterone system (układ renina-angiotensyna-aldosteron)

RIC- reduced intensity conditioning (kondycjonowanie o zredukowanej intensywności)

SR-GVHD - Steroid-resistant graft-versus-host disease (oporna na glikokortykosteroidy choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)

TBI - total body irradiation (napromieniowanie całego ciała)

TIMP- Tissue inhibitor of metalloproteinase (Inhibitor tkankowy metaloproteiny)

TMA - Thrombotic microangiopathy (Mikroangiopatia zakrzepowa)

2. Streszczenie w języku polskim

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) jest zabiegiem często stosowanym w terapii chorób hematologicznych. Na całym świecie przeprowadza się około 60 000 zabiegów rocznie. Dzięki nowoczesnemu leczeniu znacznie wzrósł odsetek przeżycia pacjentów po HSCT, jednak pomimo to, są oni narażeni na liczne powikłania. Jednym z tych powikłań jest przewlekła choroba nerek i ostre uszkodzenie nerek, które mogą prowadzić do schyłkowej ich niewydolności. Przewlekła choroba nerek może być wtórna do stosowanej przed przeszczepieniem chemio- radioterapii, w tym toksycznego kondycjonowania i występowania powikłań; m.in. ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. Graft-Versus – Host Disease, GVHD).

Ostra niewydolność nerek (ang. acute kidney disease, AKI) jest częstym powikłaniem przeszczepienia szpiku. Szacuje się, że występuje od 20% do 75% pacjentów po HSCT. Ryzyko wystąpienia AKI zależy od rodzaju przeszczepienia i schematu kondycjonowania. Należy zaznaczyć, że epidemiologia i rokowanie w niewydolności nerek są różne w zależności od procedur transplantacyjnych.

Pacjenci, którzy wymagali wysokodawkowej chemioterapii i napromieniania całego ciała, częściej zgłaszają nudności, wymioty, biegunkę co może przyczyniać się do rozwoju przednerkowej AKI. Nerkowa AKI może być spowodowana posocznicą, toksycznym działaniem leków wywołujących śródmiąższowe zapalenie nerek. Infekcje o etiologii wirusowej w tym adeno-, poliomawirusowe, powodujące krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, mogą być przyczyną pozanerkowej AKI. Częstość występowania AKI w autologicznym HSCT jest znacznie niższa niż po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych co może być związane m.in. z powikłaniami GVHD⁵².

Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) jest również często rozpoznawana i traktowana jako powikłanie po przeszczepieniu szpiku. Wg. danych z piśmiennictwa 6-12 miesięcy po allogenicznym HSCT u 20% pacjentów rozwija się CKD. Jest to spowodowane wieloma czynnikami. Czynnikiem ryzyka rozwoju CKD jest starszy wiek, płeć żeńska, stosowanie leków nefrotoksycznych (w tym cytostatyków, np. fludarabina, etopozyd), leków p/infekcyjnych (w tym amfoterycyna B), oraz inhibitorów kalcyneuryny. Nefropatia popromienna jest przyczyną późnej dysfunkcji nerek, potwierdzanej u ok.20% pacjentów. Promieniowanie uszkadza śródbłonek naczyń i powoduje hemolizę. Należy podkreślić, że przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. chronic graft

versus host disease, cGVHD), która bezpośrednio wpływa na powstanie i zaawansowanie CKD pozostaje najczęstszym późnym, nie związanym z nawrotem powikłaniem przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych.

U pacjentów po HSCT należy również zwrócić uwagę na rozwój glomerulopatii i zespołu nerczycowego, które są rzadkimi objawami nieklasycznej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. W dostępnej literaturze jest niewiele doniesień o przypadkach kłębuszkowego zapalenia nerek i zespół nerczycowego. Dokładna etiologia i patogenezą zespołu nerczycowego po HSCT u pacjentów z GVHD pozostaje niejasna. Najczęstsze rozpoznania histologiczne to nefropatia błoniasta i choroba zmian minimalnych. Przeciętnie zespół nerczycowy rozwija się po około 24 miesiącach po HSCT.

Celem pracy jest przedstawienie i dokładniejsze zrozumienie etiologii, przebiegu powikłań nerkowych po przeszczepieniu szpiku oraz znalezienie metod diagnostycznych-markerów uszkodzenia nerek, które byłyby przydatne w wczesnej diagnostyce.

Przeprowadziliśmy szereg badań mających na celu rozpoznanie wczesnych markerów ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku. Początkowo przebadaliśmy 80 pacjentów po allogenicznym HSCT i 32 zdrowych ochotników, u których ocenialiśmy stężenie i wzajemny stosunek biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu: IGFBP7 i TIMP2, netryna-1 i semaforyna A2. Oceniliśmy stężenie wyżej wymienionych markerów w podgrupach pacjentów z eGFR poniżej i powyżej 60 ml/min/1,73 m². Badania wykazały, że stężenie biomarkera IGFBP7 było istotnie wyższe u pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do głębszego zrozumienia rozwoju uszkodzenia nerek i podkreślają istotę wcześniejszego rozpoznania niewydolności nerek, aby zapobiec późniejszym powikłaniom. Zgodnie z naszą wiedzą, to badanie jest pierwszym, które ocenia znaczenie biomarkerów moczowych w uszkodzeniu nerek po HSCT.

W kolejnym badaniu poszerzyliśmy grupę pacjentów do 150 osób po alloHSCT w latach 1998- 2020 z powodu chorób hematologicznych. Następnie podzieliliśmy ww. pacjentów w zależności od choroby podstawowej (ostra białaczka szpikowa u 45% chorych, ostra białaczka limfoblastyczna u 19%, chłoniak z komórek dojrzałych 7%, oraz inne; zespół mielodysplastyczny, przewlekła białaczka mielomonocytoza, niedokrwistość aplastyczna i przewlekła białaczka limfocytowa, łącznie 29%) i w zależności od wieku (średni wiek pacjentów z ostrą białaczką szpikową to 52 lata, chorych na chłoniaka - 46 lat). Dane analizowano retrospektywnie. U pacjentów przeszczepianych z powodu ostrej białaczki szpikowej stwierdzono CKD w stadium 3a u 19%, a w stadium 3b u 4%, u pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej odpowiednio CKD stadium 3a u 18%, a 3b u 14%,

a u chorych z chłoniakiem stadium 3a u 18%, stadium 3b u 27% pacjentów. Na uwagę zasługuje fakt, że żaden z badanych pacjentów nie rozwinął CKD w stadium 4 lub 5. Oceniano również osad moczu, gdzie stwierdzono erytrocyturię u 11% pacjentów i/lub białkomocz u 12% pacjentów.

W kolejnej pracy retrospektywnej ocenialiśmy zależności między zaawansowaniem niewydolności nerek, a występowaniem niedokrwistości u pacjentów, którzy przebyli alloHSCT co najmniej 3 miesiące przed badaniem. W tym badaniu przeanalizowaliśmy dane 156 pacjentów, którzy ponad 100 dni wcześniej przebyli alloHSCT z powodu chorób hematologicznych (aby ominąć czas bezpośredniego narażenia na toksyczność leczenia). Niedokrwistość rozpoznano u 13% kobiet i 35% mężczyzn spośród grupy badanych pacjentów. Najczęściej anemia występowała u pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ostrej białaczki szpikowej (55% kobiet, 30% mężczyzn). Istotnym faktem jest, że 56% kobiet i 17% mężczyzn po alloHSCT miało niedokrwistość z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością nerek.

Podsumowując, HSCT jest istotną terapią dla wielu pacjentów z chorobami hematologicznymi, ale terapią toksyczną, w tym nefrotoksyczną. W przedstawionych pracach analizowaliśmy częstość występowania powikłań nerkowych po HSCT takich, jak ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek, poszukiwaliśmy charakterystycznych markerów uszkodzenia nerek w tej populacji chorych oraz ocenialiśmy częstość występowania niedokrwistości wtórnej. Stwierdziliśmy, że przewlekła choroba nerek jest jednym z istotniejszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu szpiku, które może dodatkowo zwiększać częstość występowania wtórnej niedokrwistości. Zależliśmy wzajemne korelacje pomiędzy konkretnymi biomarkerami takie jak wzajemne powiązanie semaforyny A2 z netryną-1, IGFBP7 i TIMP2, IGFBP7 z kreatyniną w surowicy co może pomóc w dalszym planowaniu leczenia, doborze odpowiedniej chemioterapii, kondycjonowania i leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu.

3. Streszczenie w języku angielskim

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a procedure used in the treatment of hematological diseases. Approximately 60,000 procedures are performed annually around the world. Thanks to modern treatment, the survival rate of patients after HSCT has significantly increased, but they are exposed to numerous complications. One of these complications is chronic kidney disease and acute kidney injury, which can lead to end-stage kidney failure. Chronic kidney disease may be secondary to chemotherapy and radiotherapy after transplant, including toxic conditioning and complications.

The aim of this study is to present and better understand the of renal complications after bone marrow transplantation. Also methods of preventing and limiting the severity of these complications will be presented.

Acute kidney failure (AKI) is a common complication of bone marrow transplantation. It is estimated to occur in 20% to 75% of HSCT patients. The risk of AKI depends on the type of transplantation and conditioning regimen. It should be noted that the epidemiology and prognosis of renal failure vary depending on transplantation procedures.

Patients who required high-dose chemotherapy and total body irradiation are more likely to suffer from nausea, vomiting, and diarrhea, which may contribute to the development of prerenal AKI. Renal AKI may be caused by sepsis, a drug toxicity that causes interstitial nephritis. Infections of viral etiology, including adeno-polyomaviruses causing hemorrhagic cystitis, may be the cause of extrarenal AKI. The incidence of AKI in autologous HSCT is much lower than after allogeneic stem cell transplantation which may be related no occurrence of GVHD.

Chronic kidney disease (CKD) is also often diagnosed and treated as a complication after bone marrow transplantation. According to data from the literature 6-12 months after allogeneic HSCT approximately 20% of patients develop CKD. This is caused by many factors. The risk factors for the development CKD include older age, female sex, and use of nephrotoxic drugs (including cytostatics, e.g. fludarabine, etoposide, anti-infective drugs; amphotericin B, and calcineurin inhibitors). Radiation nephropathy is the cause of late renal dysfunction, confirmed in approximately 20 % of patients. Radiation damages the vascular endothelium and causes hemolysis. It should be emphasized that chronic graft versus host disease (cGVHD, chronic graft versus host disease), which directly affects the development and advancement of CKD, is the most common late complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation.

In patients after HSCT should be emphasized that the development of glomerulopathy and nephrotic syndrome, which are rare symptoms of non-classic chronic graft-versus-host disease. There are few reports in the available literature about cases of glomerulonephritis and nephrotic syndrome. The etiology and pathogenesis of nephrotic syndrome after HSCT in patients with GVHD remains unclear. The most common histological diagnoses are membranous nephropathy and minimal change disease. On average, nephrotic syndrome develops approximately 24 months after HSCT.

In our work, we conducted a study aimed to identify early markers of acute kidney injury in patients after allogeneic bone marrow transplantation. Initially, we studied 80 patients after allogeneic HSCT and 32 healthy volunteers, in whom we assessed the concentration and mutual ratio of kidney damage biomarkers in urine: IGFBP7 and TIMP2, netrin-1 and semaphorin A2. We assessed the concentration of the above-mentioned markers in subgroups of patients with eGFR below and above 60 ml/min/1.73m². Studies have shown that the concentration of the IGFBP7 biomarker was significantly higher in patients with eGFR below 60 ml/min/1.73m². The results obtained may contribute to a deeper understanding of the development of kidney damage and emphasize the importance of early diagnosis of kidney failure to prevent later complications. To our knowledge, this study is the first to evaluate the importance of urinary biomarkers in renal injury after HSCT.

In the next study, we expanded the group of patients to 150 people after alloHSCT between 1998 and 2020 due to hematological diseases. Then we divided the above-mentioned patients depending on the underlying disease (acute myeloid leukemia in 45% of patients, acute lymphoblastic leukemia in 19%, mature cell lymphomas in 7%, and others, i.e. myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, aplastic anemia and chronic lymphocytic leukemia, in a total of 29 %) and depending on age (the average age of patients with acute myeloid leukemia is 52 years and patients with lymphoma - 46 years). Data was analyzed retrospectively. CKD stage 3a was diagnosed in 19%, 3b in 4% of patients transplanted for acute myeloid leukemia. In patients treated for acute lymphoblastic leukemia, CKD stage 3a was diagnosed in 18% and 3b in 14%, and in patients with lymphoma, stage 3a was diagnosed in 18%, while CKD stage 3b was diagnosed in 27% of patients. It is noteworthy that none of the studied patients developed stage 4 or 5 CKD. Urinary sediment was also assessed, with erythrocyturia found in 11% of patients and/or proteinuria in 12% of patients.

In another retrospective study, we assessed the relationship between the severity of renal failure and the occurrence of anemia in patients who underwent alloHSCT at least 3 months before the examination. In this study, we analyzed the data of 156 patients who had undergone

alloHSCT for hematological diseases more than 100 days earlier (to avoid abnormalities caused by acute GVHD). Anemia was diagnosed in 13% of women and 35% of men. Anemia most often occurred in patients who were treated due to acute myeloid leukemia (55% of women, 30% of men). An important fact is that 56% of women and 17% of men in this group had anemia related to chronic renal failure where GFR was below 60 ml/min/1.73 m².

HSCT is an important therapy for many patients with hematological diseases, but it is a toxic therapy, including nephrotoxic therapy. In the presented studies, we analyzed the incidence of renal complications after HSCT, such as acute kidney injury and chronic kidney disease, we looked for characteristic markers of kidney damage in this population of patients, and we assessed the incidence of secondary anemia. We found intercorrelations between specific biomarkers such as the interconnection of semaphorin A2 with netrin-1, IGFBP7 and TIMP2, IGFBP7 with serum creatinine, which may help in further treatment planning, selection of appropriate chemotherapy, conditioning and immunosuppressive treatment after transplantation.

4. Wstęp

4.1 Przeszczepienie szpiku - podstawowe pojęcia, podział

W 1957 roku E. Donnella Thomas wykonał pierwsze na świecie udane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych¹. Od tej pory procedurę systematycznie udoskonalano i obecnie stała się powszechną stosowaną metodą ratującą życie. Obecnie wykonuje się około 60 tysięcy przeszczepień szpiku rocznie na całym świecie z powodu chorób hematologicznych².

Procedura przeszczepienia szpiku polega na infuzji zdrowych komórek macierzystych szpiku i komórek odpornościowych celem zastąpienia komórek chorych i wyleczenia nowotworu złośliwego lub zaburzeń hematologicznych. Procedura poprzedzona jest kondycjonowaniem tj. intensywną chemioterapią lub chemioradioterapią.^{3 4} Stosowane są trzy rodzaje kondycjonowania przedstawione w tabeli poniżej. Celem kondycjonowania mieloablacyjnego jest całkowite zniszczenie szpiku biocy w zamierzeniu razem z rozwijającymi się w szpiku chorobami. Mieloablację osiąga się w przypadku ostrych białaczek szpikowych zazwyczaj za pomocą busulfanu i cyklofosfamidu, które mają ustaloną skuteczność. Niestety kosztem tej terapii jest znaczna toksyczność dlatego dąży się do konkurencyjnych strategii i technik niemieloablacyjnych. W procedurze niemieloablacyjnej stosuje się mniejsze dawki cytostatyków, które są tolerowane przez chorych starszych i z współtowarzyszącymi schorzeniami, a ostateczny efekt wszczepienia jest osiągnięty dzięki odpowiednio stosowanej immunosupresji. Można wyróżnić przeszczepienia szpiku : autologiczne - wówczas komórki macierzyste pobierane są bezpośrednio od biocy oraz allogeniczne -co oznacza, że komórki pobierane są od innej osoby⁵. Komórki macierzyste pobierane są obecnie najczęściej z krwi obwodowej drogą aferezy. Podczas zabiegu aferezy pobierane są komórki macierzyste zmobilizowane po podaniu czynnika wzrostu granulocytów. Przeszczepienie komórek pobieranych z krwi obwodowej jest związane z szybszą rekonstytucją i niższym odsetkiem odrzucenia przeszczepu.⁶ W określonych przypadkach (np. w schorzeniach nienowotworowych) pobierane są komórki macierzyste bezpośrednio ze szpiku kostnego dawcy, ponieważ przeszczepienie takich komórek wiąże się z niższym odsetkiem występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) ⁷. Rodzaje przeszczepień przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Przeszczepienie komórek macierzystych.

Źródło komórek macierzystych	-szpik kostny -krew obwodowa -krew pępowinowa
Rodzaj dawcy	- autologiczny (pacjent) -dawca allogeniczny (rodzinny, niespokrewniony) -syngeniczny (bliźniak jednojajowy)
Rodzaj kondycjonowania	-mieloablacyjne (MAC) - niemieloablacyjne (NMA) - kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC)

MAC- myeloablative conditioning; NMA- nonmyeloablative conditioning , RIC- reduced intensity conditioning

4.1.1 Allogeniczne przeszczepienie szpiku - definicja i procedura

W allogenicznym przeszczepieniu szpiku dawcą komórek macierzystych jest dawca z rodziny lub dawca niespokrewniony zgodny całkowicie lub częściowo w układzie antygenów HLA (ang. human leukocyte antigens). Zgodność to inaczej identyczność cząsteczek w układzie HLA-A, -B, -C, -DR i -DQ. Kiedy dawcą jest rodzeństwo zgodne w obu haplotypach wówczas szansa na zgodność wynosi 25%.

W przypadku dawcy niespokrewnionego HLA, dawcę dobiera się spośród wolontariuszy zapisanych w rejestrach, które obejmują obecnie ponad 30 mln osób na całym świecie. Szansa znalezienia zgodnego dawcy niespokrewnionego wynosi około 65%.⁸

W sytuacji braku zgodnego dawcy istnieje możliwość kwalifikacji do HSCT od dawcy haploidentycznego. tj. zgodnego w 1 haplocyfie. Dzięki nowoczesnym metodom przetwarzania i manipulacji komórkami przeszczepu, kontroli alloreaktywności komórek T i profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi poprzez podawanie wysokich dawek cyklofosfamidu we wczesnym okresie potransplantacyjnym, istnieje możliwość wykonywania przeszczepień od dawców zgodnych jedynie w 1 haplocyfie, redukcji śmiertelności okołozabiegowej i zwiększenia szans na wyleczenie. W ostatnich latach w ośrodkach Europejskich wykorzystanie komórek macierzystych szpiku od dawców haploidentycznych istotnie wzrosło (o 250% od 2010 r. i 291% od 2005 r.).⁹

Różnica grup krwi pomiędzy dawcą, a biorcą szpiku nie jest brana pod uwagę. Biorca po przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku przejmuje grupę krwi dawcy. Prowadzone są nieustannie badania kliniczne, które mają na celu ocenę skuteczności określonych schematów i intensywności kondycjonowania ¹⁰.

4.1.2 Autologiczne przeszczepienie szpiku - definicja i procedura

Autologiczne przeszczepienie szpiku - AutoHSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) jest procedurą polegającą na pobraniu komórek macierzystych od chorego, a następnie przeszczepieniu ich temu samemu pacjentowi po wcześniej podanym kondycjonowaniu. AutoHSCT pozwala na włączenie intensywniejszej chemioterapii w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Terapia ta ma niższy wskaźnik śmiertelności (śmiertelność wynosi 0,5-5%) jednak wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu choroby podstawowej¹¹, a wyniki leczenia zależą od chemio- radiowrażliwości nowotworu i masy guza⁸.

4.2 Przewlekła choroba nerek i ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku - obecny stan wiedzy, diagnostyka

4.2.1. Zarys patofizjologii przewlekłej choroby nerek, kryteria, klasyfikacja.

Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) jest to zespół nieprawidłowości w funkcjonowaniu lub w strukturze nerek cechujący się objawami chorobowymi trwającymi przez okres równy lub dłuższy niż trzy miesiące, w którym wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) jest mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² lub większy, ale z objawami uszkodzenia struktury nerek. Głównymi wskaźnikami uszkodzenia nerek są: albuminuria (obecność ponad 30 mg albumin w dobowej zbiorce moczu lub 30 mg /g albumin w izolowanej próbce moczu skorygowanej o stężenie kreatyniny w moczu), zmiany w badaniach obrazowych, krwiomocz/krwinkomocz, leukocyturia, zmiany histopatologiczne stwierdzone w biopsji nerki, stan po przeszczepieniu nerki ¹². System klasyfikacji przewlekłej choroby nerek uwzględniający jej przyczynę przedstawiono w tabeli 2. Rozpoznanie przyczyny CKD jest bardzo istotne ze względu na jej podstawowe znaczenie w przewidywaniu progresji i ukierunkowaniu leczenia. Zaawansowanie przewlekłej choroby nerek wyraża się na podstawie

poziomu GFR i albuminurii - co zostało zobrazowane w tabeli 3. Wzrost zaawansowania wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w tym zgonu pacjenta ¹⁴.

Tabela 2. Kryteria przewlekłej choroby nerek

Wskaźniki uszkodzenia nerek

Albuminuria - ACR >30, AER >30

zmiany w badaniach obrazowych

Nieprawidłowości w osadzie moczu

Nieprawidłowości stężenia elektrolitów w przebiegu uszkodzenia cewek nerkowych

zmiany histopatologiczne stwierdzone w biopsji nerki

Stan po przeszczepieniu nerki.

Obniżenie stężenia GFR powyżej 3 miesięcy

GFR <60 ml/min/1,73 m² - G3a-G5

ACR - stosunek albuminy do kreatyniny , AER - wydalanie albuminy GFR - przesączanie kłębuszkowe

Głównymi czynnikami sprawczymi przewlekłej choroby nerek są: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, stosowanie niesteroidowym leków przeciwzapalnych, wielotorbielowatość nerek (ang. autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD), wrodzone wady rozwojowe ¹². Problemem jest fakt, że postęp choroby może być opóźniony. Pacjentów z ryzykiem rozwoju CKD należy objąć ścisłą opieką medyczną i regularnie kontrolować ciśnienie krwi, nasilenie białkomoczu aby spowolnić lub zatrzymać dalsze uszkodzenie nerek. Następstwa CKD obejmują między innymi przerost lewej komory, kalcyfikację naczyń, niedokrwistość i osteodystrofię nerek. Chociaż są one dobrze rozumiane i szeroko omawiane w środowisku medycznym, możliwości terapeutyczne są ograniczone co powoduje dalsze powolne uszkodzenie filtracji kłębuszkowej i postępujące zaawansowanie choroby ¹⁵.

Tabela 3. Kategorie GFR i albuminurii.

				Kategorie albuminurii (opis i zakres ^a)		
				A1	A2	A3
				prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	umiarkowanie zwiększona	znacznie zwiększona
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (m/min/1,73 m ²) (opis i zakres)	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥90			
	G2	nieznacznie zmniejszone	60–89			
	G3a	nieznacznie do umiarkowanie zmniejszone	45–59			
	G3b	umiarkowanie do znacznie zmniejszone	30–44			
	G4	znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	niewydolność nerek	<15			
				<ul style="list-style-type: none"> ■ ryzyko małe (nie ma choroby nerek, jeśli nie występują inne objawy) ■ ryzyko umiarkowanie zwiększone ■ ryzyko duże ■ ryzyko bardzo duże <p>^a iloraz stężeń albuminy i kreatyniny w moczu GFR – przesączanie kłębuszkowe</p>		

4.2.1.1 Przewlekła choroba nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku

Przewlekła choroba nerek po autologicznym HSCT

Według nielicznych publikacji skumulowana częstość występowania CKD po autologicznym przeszczepieniu komórek szpiku waha się od 2 do 55%. Ta duża zmienność częstości występowania, może być wynikiem braku spójnej definicji CKD przyjętej w opublikowanych badaniach (definicja zmian w CKD na podstawie GFR lub stężenia kreatyniny w surowicy)¹⁶. Analizowane badania obejmowały małą liczbę pacjentów po autoHSCT. W badaniu z 2014 roku Wu i wsp. stwierdzono zajęcie nerek po auto-HSCT u 14,6% pacjentów¹⁶.

Przewlekła choroba nerek po allogenicznym HSCT

Przewlekła choroba nerek u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku jest często rozpoznawana. Czynnikiem ryzyka są starszy wiek w chwili zabiegu HSCT, chemio- i radioterapia kondycjonująca, występowanie przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (cGVHD), oraz potwierdzenie wcześniejszego incydentu ostrej niewydolności nerek po przeszczepie (AKI). Trzeba podkreślić, że dane dotyczące długoterminowych zmian eGFR u pacjentów poddanych allo-HSCT są ograniczone. Wykazano znaczny spadek eGFR¹⁹ w ciągu pierwszego roku po alloHSCT.

W pracy Jo i wsp.¹⁹ przeanalizowana retrospektywnie 106 pacjentów o medianie wieku 43 lat (zakres od 17 do 73 lat), będących po leczeniu alloHSCT w okresie od stycznia 2001 r. do września 2009 r. Przewlekłą chorobę nerek stwierdzono u 32 pacjentów (30,2%) w medianie czasu 55 miesięcy od zabiegu alloHSCT. Trzech pacjentów spośród tej grupy wymagało przewlekłych zabiegów hemodializ. Głównym czynnikiem ryzyka w tej grupie był starszy wiek i ostre uszkodzenie nerek w ciągu 100 dni po przeszczepie. Natomiast schemat kondycjonowania, obecność ostrej jak i przewlekłej GVHD nie były istotnie związane z rozwojem przewlekłej choroby nerek w tym badaniu. U tych pacjentów, którzy rozwinęli CKD potwierdzono niższy całkowity wskaźnik przeżycia.

Inną przyczyną rozwoju CKD jest wcześniejsze stosowanie nefrotoksycznych leków podczas chemioterapii, kondycjonowania, oraz terapia inhibitorami kalcyneuryny po allogenicznym przeszczepieniu komórek szpiku. Interakcja lekowa jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek i pogorszenia filtracji kłębuszkowej. Dlatego kompleksowe podejście do opracowywania schematów leczenia i ewentualnych ich modyfikacji w chwili rozwoju CKD wydaje się istotne. Stężenie leków immunosupresyjnych powinno być stale monitorowane i dawki powinny być indywidualnie dostosowywane^{20,21,22}.

4.2.2 Ostre uszkodzenie nerek, kryteria rozpoznania, klasyfikacja

Zgodnie z obowiązującą definicją ostre uszkodzenie nerek jest to nagłe pogorszenie czynności nerek, które rozpoznaje się na podstawie podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy i/lub zmniejszenia diurezy, co może prowadzić do konieczności leczenia terapią nerkozastępczą²³. Klasyfikacje ostrego uszkodzenia nerek przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Klasyfikacja AKI wg KIDGO 2012

Stadium	Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy	Zmniejszenie diurezy
1	a. 1,5-1,9x w stosunku do wartości wyjściowej b. $\geq 0,3$ mg/dl	$<0,5$ ml/kg/godz w ciągu 6-12 godzin
2	2,0-2,9x w stosunku do wartości wyjściowej	$<0,5$ ml/kg/godz w ciągu ≥ 12 godzin
3	a. ≥ 3 x w stosunku do wartości wyjściowej b. ≥ 4 mg/dl c. Konieczność wdrożenia leczenia nerkozastępczego	a. $< 0,3$ ml/kg/godz w ciągu ≥ 24 godzin b. Bezmocz przez ≥ 12 godzin

W ostatnich latach wzrosła częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek^{24,25}. Obecnie wynosi 0,2-0,3%. U 7% hospitalizowanych pacjentów rozwija się ostre uszkodzenie nerek, często jako składowa niewydolności wielonarządowej²⁵.

Przyczyny ostrego uszkodzenia nerek można podzielić na trzy kategorie, które są przedstawione w Tabeli 5. Wyróżnia się przyczyny przednerkowe, czyli spowodowane obniżoną perfuzją nerek, nerkowe - spowodowane procesem uszkadzającym same nerki i pozanerkowe - spowodowane uszkodzeniem poniżej nerek, głównie przez brak możliwości odpływu moczu. Należy podkreślić, że u pacjentów z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, każdy z tych czynników może znacznie pogorszyć filtrację²³.

Tabela 5. Etiologia ostrego uszkodzenia nerek

Przednerkowe AKI	Nerkowe AKI	Zanerkowe
-obniżona perfuzja w przebiegu stosowania diuretyków, biegunka, wymioty, krwawienie, oparzenia -hipotensja w przebiegu stosowania leków, wstrząsu kardiogenego, septycznego, anafilaktycznego, zespół wątrobowo-nerkowy, zwiększone ciśnienie wewnątrzbrzuszne	- leki - toksyny endogenne hemoliza, rabdomioliza, zespół lizy guza -infekcje -kłębuszkowe zapalenie nerek -złośliwa faza nadciśnienia tętniczego	-niedrożność dróg moczowych - kamica moczowa, guz - pęcherz neurogeny, - łagodny rozrost gruczołu krokowego, nowotwór gruczołu krokowego

Obraz kliniczny ostrego uszkodzenia nerek jest zróżnicowany. Różni się od siebie w zależności od przyczyny i stopnia ciężkości uszkodzenia. Na przebieg AKI mają też wpływ inne choroby towarzyszące. Należy zaznaczyć, że wielu pacjentów z łagodną i umiarkowaną AKI nie mają żadnych objawów i można ją rozpoznać jedynie na podstawie badań laboratoryjnych. Pacjenci z ciężkim ostrym uszkodzeniem nerek mogą podawać takie objawy jak: osłabienie, jadłowstręt, nudności i wymioty, narastająca duszność, obrzęki obwodowe²⁶. Niekiedy może dochodzić do objawów zagrażających życiu tj. rozwój encefalopatii mocznicowej, obrzęku płuc, krwawienie spowodowane dysfunkcją płytek krwi w przebiegu mocznicy. Ponadto w przebiegu choroby możemy rozpoznać skąpomocz, a nawet bezmocz.

Leczenie zależy od przyczyny ostrego uszkodzenia nerek, jednak należy odstawić wszystkie leki, które mogą wpływać toksycznie na funkcje nerek. Ważnym jest, aby dawki leków dostosować do zmniejszonej filtracji kłębuszkowej, oraz unikać jodowych środków kontrastowych i gadolinu. U pacjentów z ciężkim ostrym uszkodzeniem nerek należy rozważyć leczenie nerkozastępcze. Głównymi wskazaniami do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej są: oporna na leczenie hiperkaliemia, mocznicowe zapalenie osierdzia lub opłucnej, encefalopatia mocznicowa, ciężka kwasica metaboliczna oraz niektóre zatrucia (np. glikolem etylenowym)²⁷

Pacjenci, którzy przeżyli epizod ostrego uszkodzenia nerek są narażeni na rozwój przewlekłej choroby nerek w przyszłości, co może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek i przedwczesnej śmierci²⁸. Z uwagi na wysoką śmiertelność z powodu AKI bardzo istotne jest, aby regularnie monitorować pacjentów z wysokim ryzykiem AKI i wdrażać leczenie zapobiegawcze. Do grupy największego ryzyka rozwoju ostrego uszkodzenia nerek należą pacjenci w wieku >75 lat, z towarzyszącą cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca²⁹.

4.2.2.1 Biomarkery ostrego uszkodzenia nerek

Coraz częściej w wielu publikacjach podważa się istotę stężenia kreatyniny jako głównego markera ostrego uszkodzenia nerek³⁰. Pacjenci z dużą masą mięśniową mogą mieć wyjściowo wyższe stężenie kreatyniny, pomimo prawidłowej filtracji kłębuszkowej.

Również usunięcie części nerki może nie spowodować wzrostu stężenia kreatyniny, pomimo utraty części nefronów. Dlatego też ciągle dąży się do coraz szerszej i dokładniejszej diagnostyki wczesnego rozpoznawania ostrego uszkodzenia nerek. Obecnie scharakteryzowano kilka biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek. Cząsteczki, które można stwierdzić w moczu lub krwi potwierdzają lub wykluczają strukturalne uszkodzenie nerek.

Aktualnie mają zastosowanie klinicznie jedynie wspierające rozpoznanie AKI jednak istnieje duża nadzieja, że w przyszłości zastąpią oznaczanie kreatyniny jako głównego markera rozpoznawania AKI.

Konkretne biomarkery we krwi i w moczu są uwalniane poprzez różne mechanizmy podczas uszkodzenia kanalików nerkowych³¹. Istotnym jest, aby konkretny biomarker pochodził z uszkodzonej nerki i odzwierciedlał proces ściśle związany z uszkodzeniem danej tkanki³².

Poniżej zostały krótko przedstawione wybrane biomarkery ostrego uszkodzenia nerek.

NGAL

NGAL-białko o masie cząsteczkowej 25 kDa z rodziny lipokalin. Główne funkcje NGAL to zdolność do wiązania kompleksów żelazo-siderofor, co wspomaga funkcję bakteriostatyczną układu odpornościowego poprzez sekwestrację kompleksów żelazo-siderofor, wówczas zapobiega pobieraniu żelaza przez bakterie³³. Ulega ekspresji w różnych typach komórek. Wzrost NGAL potwierdza się po 3 godzinach od uszkodzenia tkanki i osiąga szczyt po około 6-12 godzinach. Ten wzrost stężenia NGAL utrzymuje się do około 5 dni³⁴. Głównymi miejscami produkcji NGAL są ramię wstępujące pętli Henlego i komórki cewki zbiorczej. NGAL jest filtrowany przez kłębuszki nerkowe, a następnie ponownie wchłaniany przez kanaliki. Spadek resorpcji kanalikowej po przebyciu ostrego uszkodzenia nerek może prowadzić do dalszego wzrostu stężenia NGAL w moczu³⁵.

IGFBP7 i TIMP2

TIMP-2 to białko o masie cząsteczkowej 21 kDa, jest częścią rodziny inhibitorów tkankowych z rodziny metaloproteinaz (TIMP). Są one endogennymi inhibitorami aktywności metaloproteinaz. IGFBP7 to wydzielane białko o masie cząsteczkowej 29 kDa, które wiąże się i hamuje sygnał przekazywany przez receptory IGF-1³⁶. W populacji zdrowych pacjentów nie wykazują znaczących różnic między płcią, wykazują niewielką odwrotną korelację związaną z wiekiem pacjenta.

TIMP-2 i IGFBP7 zostały zidentyfikowane jako biomarkery ostrego uszkodzenia nerek w 2013r. przez Kashani i współpracowników. W badaniu udział wzięło 340 pacjentów. W badaniu stężenie IGFBP7 i TIMP2 było znacznie wyższe w porównaniu do innych biomarkerów uszkodzenia nerek (m.in NGAL, cystatyna C, KIM-1, IL-18, L-FABP)³⁷. Potwierdzono, że podwyższone stężenia IGFBP7 i TIMP-2 są obecne w moczu pacjentów

zagrożonych wystąpieniem ostrej niewydolności nerek jednak należy podkreślić, że nieznane jest miejsce syntezy tych cząsteczek w przebiegu AKI. Na dany czas pozostaje jedynie spekulacja, niepotwierdzona dowodami naukowymi, że są syntetyzowane przez komórki kanalików nerkowych³⁷. Również nieznana jest rola fizjologiczna obecność tych biomarkerów w nerkach. Dane potwierdzają jedynie udział TIMP-2 w zatrzymaniu cyklu komórkowego, jednak pochodzą one z jednego badania in vitro na ludzkich komórkach mikronaczyniowych, a nie na komórkach nerkowych³⁸. Koyner i wsp. (badanie SAPPHERE), w długoterminowej obserwacji, wykazali, że podwyższone stężenia tych biomarkerów w momencie przyjęcia do Oddziału Intensywnej Terapii zwiększało ryzyko AKI i ryzyko zgonu³⁹.

Netryna-1

Komórki nerkowe charakteryzują się wysokim poziomem ekspresji netryny. Netryna-1 to cząsteczka związana z rodziną cząsteczek kierujących aksonami, jest silnym inhibitorem migracji leukocytów⁴⁰. Ekspresja tego biomarkera wzrasta dosyć wcześnie w kanalikach cewkowych podczas ostrego uszkodzenia nerek w mechanizmie niedokrwiennym. w badaniach na zwierzętach stężenie netryny wzrosło w ciągu 3 godzin od momentu niedokrwienia nerki, maksymalne stężenie stwierdzono po 6 godzinach, a po 72 godzinach stężenie netryny powróciło do wartości wyjściowej. Co jest bardzo istotne, stężenie kreatyniny w tym badaniu istotnie wzrastało dopiero po 24 godzinach⁴¹.

W populacji ludzkiej netryna-1 analizowano w próbkach moczu i potwierdzono istotnie wyższe jej stężenie u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek w porównaniu do grupy kontrolnej⁴². Należy podkreślić wartość netryny-1 jako biomarkera wczesnego polekowego uszkodzenia nerek jednak wymaga on jeszcze dokładniejszych badań⁴³. W naszej pracy pt. "Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function" opublikowanej w 2022r. skupiliśmy się na ocenie stężenia w moczu kilku opisanych biomarkerów w tym semaforynie A2, netrynie-1, TIMP2, IGFBP7. Przystudiowaliśmy stężenie tych biomarkerów u 80 pacjentów po allotransplantacji szpiku oraz 32 zdrowych osób. Stwierdziliśmy, że w grupie pacjentów po alloHSCT niezależnie od czynności nerek stężenie biomarkerów było istotnie wyższe. Stężenie biomarkera IGFBP7 było wyższe u pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową (GFR poniżej 60 ml/min/1,73m²). Ocena stężenia biomarkerów w moczu daje nadzieję na skuteczną ocenę uszkodzenia nerek, wdrożenie technik nefroprotekcyjnych i uniknięcie rozwoju przewlekłej niewydolności nerek.

4.2.2.2 Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku

W ostatnich latach temat ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku jest coraz częściej poruszany. Ostre uszkodzenie nerek predysponuje do nawrotów choroby podstawowej, może powodować przewlekłą chorobę nerek, schyłkową niewydolność nerek wymagającą dializoterapii. Tym samym może prowadzić do zwiększonej liczby hospitalizacji i śmiertelności⁴⁴. Rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek wiąże się ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego, osteodystrofii^{45,46}.

Z uwagi na powyższe coraz częściej prowadzone są badania celem zapobiegania AKI, oraz wczesnego wdrożenia leczenia zapobiegającego rozwojowi powikłań krótko- i długoterminowych. W badaniach potwierdzono, że poprawa funkcji nerek w ciągu 48 do 72 godzin wiąże się z lepszymi wynikami w obserwacji długoterminowej, w porównaniu z pacjentami z ostrym uszkodzeniem nerek przedłużającym się powyżej 72 godzin⁴⁷.

Należy podkreślić, że do tej pory naukowcy nie zdefiniowali całkowitej, ani częściowej regeneracji nerek po epizodzie AKI u pacjentów po przebytych HSCT^{44,48}. W pracy Zoltana Endre opublikowanej w 2018r. pt. "Assessing renal recovery after acute kidney injury: can biomarkers help?" całkowitą remisję zdefiniowano jako ustąpienie wszystkich kryteriów ostrego uszkodzenia nerek. Brano pod uwagę zmienne kliniczne, laboratoryjne i wydalanie moczu⁴⁹.

Grupa robocza o nazwie "Acute Kidney Disease and Renal Recovery (Acute Disease Quality Initiative)" zdefiniowała i podzieliła ostre uszkodzenie nerek w zależności od czasu powrotu do pełnej funkcji nerek na: przemijające - ustępuje w ciągu <48 godzin i trwałe - uszkodzenie nerek trwa dłużej niż 48 godzin. Wyróżniono i zdefiniowano również ostrą chorobę nerek - Acute Kidney Disease AKD, czyli przetrwałe uszkodzenie nerek od 7 do 90 dnia po zdarzeniu inicjującym. Udowodniono, że w trakcie AKD można włączyć odpowiednie leczenie co zmniejsza ryzyko rozwoju CKD. Po 3 miesiącach (90 dniach) rozpoznaje się za przewlekłą chorobę nerek⁵⁰.

U pacjentów po HSCT występowanie AKI wynosi około 55,1%, w tym ciężkie AKI w stadium III występuje u 8,3%⁵¹. Potwierdzono, że pacjenci, którzy przebyli ciężkie ostre uszkodzenie nerek wymagające terapii nerkozastępczej mają zwiększone ryzyko ponownego wystąpienia AKI⁵⁰.

AKI u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (zarówno przeszczepienie allogeniczne jak i autologiczne) występuje głównie w ciągu pierwszych 30 dni po zabiegu. W tym okresie potwierdzono większe narażenie na rozwój AKI ze względu na toksyczność związaną ze schematami kondycjonowania, oraz ryzyko rozwoju posocznicy i polekowe uszkodzenie nerek^{52,53}. Choroba GVHD, jest również czynnikiem ryzyka AKI, jednak należy podkreślić, że ryzyko to występuje powyżej 100 dni po alloHSCT⁵².

Poniżej przedstawiono krótki opis głównych czynników ryzyka AKI po HSCT:

1. Sepsa

Pacjenci po przeszczepieniu szpiku, z obniżoną odpornością mogą rozwinąć infekcje. W tym rozpoznaniu ostre uszkodzenie nerek występuje w wyniku rozszerzenia naczyń krwionośnych co powoduje hipotensję z wtórną hipoperfuzją nerek. Następuje uszkodzeniem cewek i śródmiąższu nerek poprzez wydzielane cytokinin. Może również wystąpić dysfunkcja śródbłonna wewnątrznerkowego z wtórną zakrzepicą naczyń włosowatych. Intensywna antybiotykoterapia (antybiotyki nefrotoksyczne tj aminoglikozydy, wankomycyna, tazobaktam, piperacylina), która jest niezwłocznie włączona u pacjentów z sepsą również przyczynia się do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek^{55,56}.

2. Zespół lizy guza

Jest to rzadkie, jednak bardzo poważne powikłanie po HSCT. Występuje u pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych, bardzo rzadko występuje w nowotworach litych. AKI jest wynikiem niekontrolowanego wydzielania cytokin, wtórnego uszkodzenie cewek i kanalików nerkowych, oraz samego działania nefrotoksycznego kwasu moczowego^{57,58}.

3. Leki nefrotoksyczne

Leki nefrotoksyczne to najszersza grupa czynników ryzyka rozwoju AKI. Mechanizmy uszkodzenia obejmują zarówno bezpośrednie uszkodzenie nerek jak i reakcje alergiczne prowadzące do ich śródmiąższowego zapalenia.

Do głównych leków nefrotoksycznych stosowanych często po HSCT zaliczamy wcześniej wspomniane aminoglikozydy, gdzie AKI najczęściej rozwija się po 7–10 dniach stosowania leku. Mogą powodować równego rodzaju tubulopatie. Sulfonamidy i cyprofloksacyna powodują AKI związane z uszkodzeniem kanalików nerkowych wywołanym przez kryształy. Niskie pH moczu mocz powoduje osadzanie się kryształów w kanalikach

spowodowane przez sulfonamidy, wysokie, zasadowe pH moczu zwiększa odkładanie się kryształów związanych z cyprofloksacyną⁵⁹. Acyklowir, szeroko stosowany w profilaktyce i leczeniu zakażeń wirusowych również powoduje niedrożność kanalików nerkowych z powodu krystalizacji⁵². Szeroko stosowane u pacjentów po alloHSCT inhibitory kalcyneuryny powodują aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwiększając stres oksydacyjny tym samym powodując uszkodzenie śródbłonka naczyń nerkowych, co powoduje rozwój TMA. Dlatego coraz częściej podkreśla się znaczenia hamowanie układu RAA jako prewencji w zapobieganiu nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny^{60,61}.

4. Zespół wszczepiania (ang. Marrow Infusion Syndrome)

Zespół wszczepiania to proces, który może powodować lizę krwinek czerwonych co powoduje takie objawy jak gorączka, wymioty i hiper- i hipotensję, a także nefropatię barwnikową hemoglobiny. Nefropatia barwnikowa występuje w ciągu 24–48 godzin po HSCT. W tym ostre uszkodzenie nerek wynika ze zwężenia naczyń nerkowych oraz bezpośredniej toksyczności hemoglobiny⁶².

5. Mikroangiopatie zakrzepowe

Mikroangiopatie zakrzepowe u pacjentów po przeszczepieniu szpiku charakteryzują się uszkodzeniem komórek śródbłonka, tworzeniem się zakrzepów z włókien fibrynowych w pętlach naczyń włosowatych, co powoduje fragmentację erytrocytów oraz pogrubienie naczyń kłębuszka nerkowego. TMA może powodować zarówno ostre uszkodzenie nerek jak i ich przewlekłą chorobę. Nie zostało dokładnie potwierdzone, czy TMA jest pierwotnym powikłaniem HSCT, czy może jest wtórną manifestacją wystąpienia GVHD, przebytej infekcji, czy toksyczności leków. Potwierdzono, że niektóre schematy leczenia mogą powodować uszkodzenie śródbłonka nerek i późniejszy rozwój TMA⁵². Do rozpoznania TMA wymagane jest potwierdzenie obecności schistocytów w rozmazie krwi obwodowej i zwiększonej aktywności dehydrogenazy mleczanowej⁶³.

6. Zespół nercycowy

Zespół nercycowy jest objawem rzadkim, rozwija się po 6 miesiącach po przeszczepieniu szpiku i najpewniej jest związany ze spadkiem immunosupresji i rozwojem przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi⁵². Zespół nercycowy u pacjentów po przeszczepieniu szpiku będzie szerzej opisany poniżej.

7. Infekcje.

Do głównych czynników ryzyka AKI po HSCT należy zaliczyć zakażenie poliomawirusem BK i adenowirusami. Reaktywacja wirusa BK w układzie moczowo-płciowym może powodować uszkodzenie cewek i śródmiąższu nerek, oraz krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego⁶⁴. Zakażenie de novo adenowirusem może powodować ostrą chorobę kanalikowo-śródmiąższową, jak również zapalenie pęcherza moczowego. Zakażenia wirusowe najczęściej dotyczą pacjentów po allogenicznym HSCT z towarzyszącą ciężką postacią GVHD^{65,66} leczoną wysokimi dawkami glikokortykosteroidów.

4.2.3 Występowanie zespołu nerczycowego i kłębuszkowego zapalenia nerek po przeszczepieniu szpiku

Zespół nerczycowy (NS) charakteryzuje się masywnym białkomoczem (>3,5 g/dobę), hipoalbuminemią, hiperlipidemią z towarzyszącymi obrzękami obwodowymi⁶⁷. Najczęstszą przyczyną zespołu nerczycowego u dorosłych jest kłębuszkowe zapalenie nerek w tym ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS) i błoniasta glomerulopatia (MGN), nefropatia zmian minimalnych (MCD)⁶⁸. Jest to rzadkie powikłanie po przeszczepieniu szpiku. NS zwykle rozpoznawany jest późno, po około 6-12 miesiącach od alloHSCT. Częstość występowania u dorosłych ocenia się na 0,37–6,1%⁶⁹. U pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku najczęstszą patologią powodującą zespół nerczycowy jest nefropatia błoniasta⁶⁹. Należy zaznaczyć, że w przypadku rozpoznania nefropatii błoniastej po przeszczepieniu szpiku, brak jest obecności przeciwciał przeciwko receptorowi fosfolipazy A2⁵². Celem potwierdzenia nefropatii konieczne jest przeprowadzenie biopsji nerki. W piśmiennictwie jest niewiele doniesień dotyczących oceny histopatologicznej nerek po allogenicznym HSCT. Opublikowane prace głównie zawierają opisy poszczególnych przypadków i obejmują niewielką liczbę pacjentów⁷¹.

NS po alloHSCT ma niejasną etiologię. GVHD obecnie jest uważane za dominujący czynnik etiologiczny⁶⁹. Istnieją doniesienia, że istnieje związek przyczynowy z zakażeniem CMV, promieniowaniem i występowaniem zespołu hemolityczno-mocznicowego. Zespół nerczycowy może być jednym z objawów przewlekłego GVHD i rozpoznawany jest zazwyczaj po zakończeniu lub zmniejszeniu dawek leków immunosupresyjnych⁷⁰.

W badaniu Sakody i wsp.⁷⁸ potwierdzono, że wystąpieniu zespołu nerczycowego towarzyszył nawrót przewlekłej GVHD.

Obecnie nie opracowano wytycznych dotyczących leczenia zespołu nerczycowego po HSCT, jednak najczęściej stosuje się leczenie systemowe glikokortykosteroidami i cyklosporyną A. Biorąc pod uwagę możliwość samoistnej remisji kłębuszkowego zapalenia nerek z towarzyszącym zespołem nerczycowym decyzje o rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego należy podejmować w oparciu o czynniki ryzyka pacjenta (ocena nasilenia białkomoczu, czynność nerek)⁷¹.

4.3 Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ma dwie postaci: ostrą, którą rozpoznaje się klasycznie w ciągu pierwszych 100 dni po allo-HSCT i postać przewlekłą. Ostra GvHD (aGVHD) jest ostrą reakcją zapalną, która głównie przebiega z zajęciem trzech narządów: skóry, przewodu pokarmowego i wątroby. Przewlekła GVHD (cGVHD), pojawia się klasycznie później, po 100 dniach od transplantacji i może obejmować uszkodzenie każdego narządu. Obecnie obowiązująca klasyfikacja NIH obejmuje również tzw. zespoły nakładania (overlap syndrome)⁷³.

Mechanizmy immunopatologiczne ostrej i przewlekłej GVHD różnią się od siebie. Uszkodzenie tkanek i narządów w ostrej postaci GVHD jest spowodowane przez limfocyty T dawcy, które odpowiadają na odmienne antygeny biorcy prezentowane przez komórki prezentujące antygen gospodarza (APC). Aktywowane są takie komórki stanu zapalnego m.in. cytokiny, chemokiny⁷⁶.

Przewlekła GVHD może wpływać na wiele układów i narządów. Może obejmować m.in. twardzinopodobne stwardnienie skóry, objawy suchości błon śluzowych jamy ustnej (kserostomia), oczu (kseroftalmia), pochwy. Może powodować uszkodzenie i zwężenie przełyku, uszkodzenie wątroby, zajmować płuca powodując zarostowe zapalenie oskrzelików. Może wystąpić również zapalenie powięzi, błon surowiczych. cGVHD rzadko zajmuje nerki, jednak w momencie zajęcia tego narządu może być przyczyną wystąpienia zespołu nerczycowego. W ostatniej fazie cGVHD najczęściej dochodzi do włóknienia zajętego narządu⁷⁵.

Na patofizjologię cGVHD składają się 3 fazy: 1. Zapalenie, które prowadzi do uszkodzenia tkanki; 2. przewlekły, utrzymujący się stan zapalny, dysfunkcja układu

odpornościowego, w tym m.in., nieadekwatna odpowiedź limfocytów B i T; 3. włóknienie tkanek i narządów⁷⁷.

Nerka zostaje zajęta najczęściej w przebiegu ostrego GVHD. Na modelu mysim stwierdzono, że biomarkerem zajęcia nerek jest zwiększone stężenie 1-N-acetylo- β -d-glukozaminy w moczu. Uszkodzenie nerek objawia się uszkodzeniem naczyń kłębuszka nerkowego, śródmiąższu cewek i kanalików⁷². Potwierdzono również nacieki komórek T dawcy w nerkach biorcy, oraz aktywację układu dopełniacza⁷². W leczeniu ostrego i przewlekłego GVHD zalecaną terapią pierwszego rzutu pozostają glikokortykosteroidy. Obecnie istnieją 3 leki poza GCS zatwierdzone do leczenia SR-GVHD, ruksolitynib (zatwierdzony zarówno w ostrej i przewlekłej postaci GVHD), ibrutynib i belumosudil (jedynie w leczeniu cGVHD) Wyniki badania REACH2 wskazują na skuteczność ruksolitynibu w leczeniu ostrej choroby SR-GVHD⁷⁸.

Umiejętność sprawnego rozpoznawania i szybkiego włączenie leczenia są istotne dla poprawy wyników leczenia GVHD.

5. Założenia i cel pracy

W cyklu naszych prac podjęliśmy próbę określenia częstości występowania przewlekłej choroby nerek i jej stadiów u pacjentów po alloHSCT.

Naszym celem była ocena istoty oznaczenia wyżej wymienionych markerów uszkodzenia nerek, aby jak najwcześniej rozpoznawać ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek i włączyć terapie nefroprotektcyjne. W piśmiennictwie bardzo niewiele jest doniesień dokładnie omawiających stężenie biomarkerów w moczu pacjentów po przeszczepieniu szpiku. Według naszej najlepszej wiedzy temat ten nie był wcześniej tak szeroko omawiany. Ponadto, podjęliśmy próbę określenia częstości występowania niedokrwistości i jej potencjalnego związku z przewlekłą chorobą nerek u pacjentów po alloHSCT, by podkreślić wynikające z tego konsekwencje.

6. Metodyka:

6.1 Informacje ogólne:

W naszych badaniach zastosowaliśmy definicję CKD wg KDIGO - utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Wszyscy pacjenci byli powyżej 18 roku życia, podzieleni w zależności od płci.

W pierwszym badaniu oceniliśmy 150 pacjentów, którzy przebyli alloHSCT w latach 1998-2020r. w jednym ośrodku – Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych CSK UCK WUM w Warszawie. Badanie było retrospektywne i ocenialiśmy pacjentów pod kątem, rozpoznania choroby hematologicznej, rodzaju allogenicznego HSCT (dawca rodzinny vs dawca niespokrewniony), stężenia kreatyniny (w mg/dl) i eGRF wg wzoru CKD-EPI, występowania białkomoczu, erytrocyturii i leukocyturii. Badaliśmy związek rodzaju choroby hematologicznej, wieku i płci z występowaniem i zaawansowaniem przewlekłej choroby nerek. W kolejnym badaniu oceniliśmy 80 pacjentów, którzy przebyli alloHSCT powyżej 100 dni przed badaniem oraz 32 zdrowych ochotników. Ocenialiśmy stężenie biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu: IGFBP-7/TIMP2 (białko wiążące czynnik wzrostu insuliny-7/, tkankowy inhibitor metaloproteinaz-2), netryna-1, semaforyna A2. Stężenia biomarkerów były oceniane przy użyciu dostępnych na rynku testów (EiAB, Wuhan, Chiny) i wyrażone w jednostkach ng/dl. Następnie porównaliśmy stężenie hemoglobiny, kreatyniny, wyliczony GFR ze wzoru CKD-EPI pacjentów z grupą kontrolną. Te prace były prezentowane podczas zjazdu Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego w 2021 roku.

W ostatniej pracy skupiliśmy się na występowaniu niedokrwistości. Poszerzyliśmy grupę pacjentów do 156 osób (również i w tym badaniu wszyscy pacjenci byli po opieką Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych CSK UCK WUM w Warszawie). Zastosowaliśmy definicję anemii wg WHO (zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 12g/dl – kobiety i poniżej 13 g/dl – mężczyźni). CKD zdefiniowano jako utrzymujący się spadek eGFR poniżej 60 mL/min/1,73 m², lub obecność innych nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu, zgodnie z definicją KDIGO. Badanie miało charakter retrospektywny i nieinterwencyjny. Przeprowadzono analizę występowania niedokrwistości mikro- normo- i makrocytowej (w oparciu o MCV (fl)) w zależności od płci, choroby hematologicznej, zaawansowania choroby nerek.

Całość uzupełnia praca poglądowa omawiająca problemy nefrologiczne po HSCT.

6.2 Badania laboratoryjne.

Oznaczenia morfologii krwi, MCV, MCH, stężenia mocznika, kreatyniny, eGFR ze wzoru CKD-EPI, badania moczu z osadem moczu wykonano w Centralnym Laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Zakres norm dla poszczególnych parametrów:

- Morfologia krwi:

Dla kobiet: liczba krwinek białych $4-10 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, liczba krwinek czerwonych $3,8-5,2 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobina 12-16 g/dl, hematokryt 37-47%, MCV 80-94 fl, MCH 27-31,2 pg, MCHC 30-36 g/dl, płytki krwi $150-400 \cdot 10^3/\mu\text{l}$;

-Dla mężczyzn: liczba krwinek białych $4-11 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, liczba krwinek czerwonych $4,5-6,5 \cdot 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobina 14-18 g/dl, hematokryt 40-54%, MCV 80-94 fl, MCH 27-31,2 pg, MCHC 30-36 g/dl, płytki krwi $150-400 \cdot 10^3/\mu\text{l}$.

- Inne parametry:

Mocznik 15-48 mg/dl, kreatynina 0,5-1,0 mg/dl, eGFR $>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, leukocyturia $<10 \text{kom}/\mu\text{l}$, erytrocyturia $<7 \text{kom}/\mu\text{l}$, białko w moczu $<15 \text{mg}/\text{dl}$

7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

7.1 Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant



Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant

Małgorzata Kępska-Dziłińska^a, Inga Chomicka^a, Ewa Karakulska-Prystupik^b, Agnieszka Tomaszewska^b, Grzegorz Władysław Basak^b, and Jolanta Malyszko^{a*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis, and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; and ^bDepartment of Hematology, Transplantation, and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is used in advanced hematologic diseases to restart the immune system. Kidney damage remains significant complication of hematopoietic cell transplant (HCT) affecting the mortality of transplant recipients. The aim of the study was to assess the advancement of chronic kidney disease (CKD) in patients after HSCT. We studied 150 patients who underwent allo-HSCT treatment in our center in years 1995 to 2020 because of acute myeloid leukemia in 47% of patients, acute lymphoblastic leukemia in 19%, and lymphoma in 32%. The mean age of patients with acute leukemia is 48 years (including acute myeloid leukemia it is 47 years, and including acute lymphoblastic leukemia it is 32 years). The mean age of lymphoma patients is 34 years. We studied the prevalence and stages of CKD. CKD stage 3a and 3b was found in 24.6%. None of the patients studied had CKD stage 4 or 5. In patients after HSCT because of both acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia, CKD stage 3a was found in 19% and stage 3b in 7.3%. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) >90 mL/min/1.73 m², was found in 36.8% of this population, whereas eGFR between 90 and 60 mL/min/1.73 m² was observed in 36.8%. In patients with lymphoma who underwent HSCT, CKD stage 3a was found in 18%, while CKD stage 3b was diagnosed in 27% of the patients. An eGFR >90 mL/min/1.73 m², was found in 27% of this population, whereas eGFR between 90 and 60 mL/min/1.73 m² was observed in 27% of patients. The categorization of patients according to the underlying disease is important because other drugs are used in therapy of conditioning before HCT. CKD in patients after allogeneic HSCT is common, although advanced stages were not observed, probably because the age of the population studied was not advanced. CKD in these vulnerable patients may be because of prior chemotherapy, conditioning regimen, post-HSCT calcineurin therapy, and other possible nephrotoxic drugs.

DATA AVAILABILITY

Data will be made available on request.

HEMATOPOIETIC cell transplant (HCT) is the widespread treatment of malignant hematologic tumors. Progress in transplantation raised the issue of long-term survival and complications. HCT involves upfront chemotherapy with or without radiotherapy, followed by bone marrow rescue by engraftment of stem or progenitor cells, which are harvested from bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood. Both myeloablative allogeneic and nonmyeloablative allogeneic transplant require the use of post-transplant immunosuppression, often

with a calcineurin inhibitor, for prevention of graft-vs-host disease (GVHD). Moreover, the kidney complications after HCT should be highlighted as described in the recent review [1]. In HCT recipients the incidence of chronic kidney disease (CKD)

*Address correspondence to Jolanta Malyszko, Department of Nephrology, Dialysis, and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. Tel: +48 22 599 26-58. E-mail: jomal@poczta.onet.pl

©2022 Elsevier Inc. All rights reserved.
230 Park Avenue, New York, NY 10169

0041-1345/20
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.01.020>

was approximately 20% [1]. CKD in these vulnerable patients may be because of prior chemotherapy, conditioning regimen, post-HCT calcineurin inhibitor therapy, and other possible nephrotoxic drugs [1]. It is well known that CKD can affect survival after bone marrow transplant. The risk mainly affects people who have developed end-stage kidney failure requiring dialysis [2]. Introduction and application of new chemotherapeutic agents and more advanced infection control and treatment improved the survival rate of patients undergoing HCT. However, the introduction of more advanced treatment also causes some complications. Chronic GVHD is common and serious complication of allogeneic HCT occurs in about 60% to 80% of patients [3]. Acute GVHD is an early (up to 100 days after bone marrow transplant) and common (approximately 60% of patients) complication of allogeneic HCT. A total of 30% to 60% of patients with acute GVHD progressed to chronic disease, with about 20% requiring lifelong immunosuppressive therapy that had toxic effects on kidney function [1,3]. Through the development of nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy, chronic GVHD can also directly affect kidney function [4]. The aim of the study was to assess the prevalence of CKD in patients after HCT.

MATERIALS AND METHODS

In this cross-sectional study we enrolled 150 prevalent patients who underwent allogeneic HCT treatment in our center in the years 1998 to 2020 because of hematologic pathologies (acute myeloid leukemia in 45% of patients, acute lymphoblastic leukemia in 19%, lymphoma in 7%, and other, that is, myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, aplastic anemia, and chronic lymphocytic leukemia, in 29%). Baseline characteristic of the study population is given in the Table 1. CKD was defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes [5]. The mean age of patients with acute leukemia

was 48 years (including acute myeloid leukemia it was 52 years, and including acute lymphoblastic leukemia it was 38 years). The mean age of lymphoma patients was 46 years. The study was compliant with the Helsinki Declaration; because only retrospective medical data were analyzed informed consent was not required according to the regulation of the University Ethics Committee.

RESULTS

In patients after HCT due to acute myeloid leukemia, CKD stage 3a was found in 19% and stage 3b in 4%, whereas in patients after HCT due to acute lymphoblastic leukemia CKD stage 3a was found in 18% and stage 3b in 14%. In patients with lymphoma who underwent HCT, CKD stage 3a was found in 18%, while CKD stage 3b was diagnosed in 27% of the patients. In patients with other hematologic disorders who underwent HCT, CKD stage 3a was found in 11%, while CKD stage 3b was diagnosed in 7% of the patients. None of the patient studied had CKD stage 4 or 5.

Estimated glomerular filtration rate (eGFR) >90 mL/min/1.73 m² was found in 39%, whereas eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m² was observed in 29% in patients with history of acute lymphoblastic leukemia. An eGFR >90 mL/min/1.73 m² was found in 36%, whereas eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m² was observed in 40% of patients with history of acute myeloid leukemia. An eGFR >90 mL/min/1.73 m² was found in 27% of this population, whereas eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m² was observed in 27% of patients with prior lymphoma. An eGFR >90 mL/min/1.73 m² was found in 29.5% of this population, whereas eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m² was observed in 52% of patients with history of other hematologic disorders.

In our study, we found erythrocyturia in 11% of the patients and/or proteinuria in 12% of the patients.

DISCUSSION

We described kidney function in 150 patients who underwent allogeneic HCT treatment in our center in the years 1995 to 2020 because of hematologic pathologies only. CKD stage 3 was found in one-fourth of the population, with no more advanced stages such as 4 or 5. We divided patients according to the underlying disease because other drugs are used in conditioning treatment before HCT may affect kidney function. Based on these studies, CKD occurs frequently in patients after HCT, although in our study an advanced stage was not observed, probably because of the relatively young population. We assessed prevalence of CKD in patients after bone marrow transplant, remaining under the care of the Department of Hematology, Transplantation, and Internal Diseases, Teaching Hospital of the Medical University of Warsaw in Warsaw. The study includes only patients who survived HCT and were discharged from the hospital. Despite abundant literature on the hematologic issue, data on both acute kidney injury and CKD in patients undergoing allogeneic HSCT are still limited and in general more than 10 years old [6–12]. CKD is a common complication after stem cell transplant associated with higher morbidity and mortality [6]. On the other hand, patients with CKD are often

Table 1. Some clinical and biochemical parameters in HCT recipients

Parameter	HCT N = 150
Age, mean (SD), y	48 (14)
Time after transplant, mean (SD), mo	109 (52)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	12.87 (1.99)
Acute myeloid leukemia, %	45
Acute lymphoma, %	7
Acute lymphoblastic leukemia, %	19
Other, %	29
Allogeneic HSCT unrelated, %	90
Allogeneic HSCT sibling, %	10
Serum creatinine, mean (SD), μ mol/L	94.59 (29.05)
eGFR by CKD-EPI, mean (SD), mL/min/1.72 m ²	77.92 (22.33)
eGFR by CKD-EPI >90 mL/min/1.72 m ² , %	34.00
eGFR by CKD-EPI 60-90 mL/min/1.72 m ² , %	40.67
eGFR by CKD-EPI 45-60 mL/min/1.72 m ² , %	20.83
eGFR by CKD-EPI 30-45 mL/min/1.72 m ² , %	8.67
Proteinuria, %	12
Erythrocyturia, %	11
Leukocyturia, %	6

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCT, hematopoietic cell transplant; HSCT, hematopoietic stem cell transplant.

excluded when selecting patients for HCT, in particular, when GVHD prophylaxis with a calcineurin inhibitor is contemplated. Typically, myelodysplastic syndrome, secondary acute myeloblastic leukemia, and non-Hodgkin lymphoma are diseases of older patients with higher prevalence of CKD than younger patients. As we found in our study CKD was present in 23% of patients with history of acute myeloid leukemia, in 32% in patients with prior acute lymphoblastic leukemia, in 45% in patients with prior lymphoma, and in 28% patients with other hematologic disorders leading to HSCT. Overall, the prevalence of CKD was 26.5% in the whole population studied. It may be because of prior conditioning regimen, other comorbidities, or other potentially nephrotoxic medications. Our findings are corroborated with the finding of Ando et al [13] who reported that in a cross-sectional and retrospective study of 158 patients who survived ≥ 3 years after myeloablative transplant, 17% of patients developed CKD stage 3 or greater by National Kidney Foundation CKD staging. In the retrospective analysis of 77 patients who underwent myeloablative allogeneic transplant more than 10 years before, Shimoi et al [14] found that cumulative incidence of CKD (defined as a persistent decrease in eGFR < 60 mL/min per 1.73 m²) increased over time, reaching 34% at 10 years. Hingorani et al [15] in their prospective cohort study presented changes in kidney function in adults up to 10 years after HSCT. They stated that the greatest decrease in eGFR occurred within 1 year after HCT. About 20% of patients have developed CKD stage 3 for 1 year with HCT. They confirmed the relationship between the advancement of CKD and mortality. The risk of death increased from stage 3 CKD. Diabetes, hypertension, acute GVHD, and cytomegalovirus infection are additional risk factors for worsening kidney function after HCT [15]. Renal vessel damage caused by kidney GVHD causes CKD progress. Patients with CKD must have the possibility of developing GVHD and consider increasing the dose of immunosuppressants [16]. CKD in these sensitive patients can be caused by prior chemotherapy, conditioning regimen, post-HCT calcineurin therapy, or other possible nephrotoxic drugs. Exposure effects of drug-drug interaction is one of the major risk factors. Understanding enzyme pathways and drug metabolism can significantly reduce adverse effects. It is very important to consider a comprehensive approach to develop and update treatment regimens. Drug levels should be constantly monitored. This approach will ensure patient safety and minimize the risk complications and optimization of treatment outcomes [17]. Albuminuria has been associated with CKD progression and worsened posttransplant survival [18]. Momoki et al [19] who evaluated 251 patients without pre-existing CKD for ≥ 1 year after allogeneic HCT (median follow-up 4 years) found that incident proteinuria $\geq 1+$ on urine dipstick was a significant risk for incident CKD as defined by a persistent eGFR < 60 mL/min/1.73 m². They recommended routine monitoring by urine dipstick. Morito et al [20] reported that de novo microalbuminuria after conditioning therapy is a warning of near-term loss of kidney function. In our study, we found active urine sediment in at least 12% of the patients.

Limitations of the study include the single-center, retrospective design and data collection based on medical records but from one of the biggest Polish centers performing HCT with relatively long follow-up.

CONCLUSIONS

CKD in patients after allogeneic HCT is common. Advanced stages of CKD were not observed, probably because the age of the population studied was not advanced. CKD in these vulnerable patients may be because of prior chemotherapy, conditioning regimen, post-HCT calcineurin inhibitor therapy, or other possible nephrotoxic drugs. Nephroprotection strategies should be implemented because CKD is a risk factor for increased mortality in this population. In addition, in patients with active urine sediment, kidney biopsy is to be considered.

REFERENCES

- [1] Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2002;15:289-97.
- [2] Cohen EP, Dmbycki WR, Moulder JE. Significant increase in end-stage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:571-2.
- [3] Cho YH, Kang SH, Kim Y, Lee MH, An GH, Chung BH, et al. De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Kidney Res Clin Pract* 2013;32:121-6.
- [4] Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:96-105.
- [5] KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- [6] Schrier RW, Parikh CR. Comparison of renal injury in myeloablative autologous, myeloablative allogeneic and non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:678-83.
- [7] Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Civitali G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
- [8] de Souza JA, Saliba RM, Patah P, Rondon G, Ribeiro R, de Padua, Silva L, et al. Moderate renal function impairment does not affect outcomes of reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1094-9.
- [9] Kersting S, Verdondk LF. Successful outcome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with renal dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1312-6.
- [10] Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1995-2005.
- [11] Ellis MJ, Parikh CR, Irrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8:2378-90.
- [12] Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1228-32.
- [13] Ando M, Ohashi K, Akiyama H, Sakamaki H, Morito T, Tsuchiya K, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:278-82.
- [14] Shimoi T, Ando M, Marakata W, Kobayashi T, Kakihana K, Ohashi K, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:80-4.
- [15] Hingorani S, Pao E, Stevenson P, Schoch G, Laskin BL, Gooley T, et al. Changes in glomerular filtration rate and impact

on long-term survival among adults after hematopoietic cell transplantation: a prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:866–73.

[16] Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Nakayama K, Yamaguchi H, Tsuruoka S. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation: involvement of chronic graft-versus-host disease. *Kidney Int Rep* 2018;3:743–7.

[17] Glotzbecker B, Duncan C, Alyea 3rd E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:989–1006.

[18] Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G. Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1365–72.

[19] Momoki K, Yamaguchi T, Ohashi K, Ando M, Nitta K. Emergence of dipstick proteinuria predicts overt nephropathy in patients following stem cell transplantation. *Nephron* 2017;135:31–8.

[20] Morito T, Ando M, Kobayashi T, Kakihana K, Ohashi K, Akiyama H, et al. New-onset microalbuminuria following allogeneic myeloablative SCT is a sign of near-term decrease in renal function. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:972–6.

7.2 Kidney damage in patients after allogeneic stem cell transplantation

KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

DOI: 10.36740/WLek202204123

Małgorzata Kępska-Dzielińska, Alena Zhymaila, Jolanta Malyszko
WARSAW MEDICAL UNIVERSITY, WARSAW, POLAND

ABSTRACT

The aim of the review is to present the most common renal complications after HSCT such as acute kidney injury, chronic kidney disease glomerulopathies. HSCT is a critical therapy for many cancer patients with cancer, as well as patients with some other nonmalignant hematologic disorders and certain congenital immune deficiencies. Kidney complications after HSCT in a form of acute kidney injury is associated with significant morbidity and worse patient outcome. In addition, risk of chronic kidney disease is also increased following HSCT. It is very important to be aware, prevent, early recognize and treat renal damage to improve kidney and patient survival.

KEY WORDS: stem cell transplantation, kidney function, chronic kidney disease, acute kidney injury, glomerulopathy

Wlad Lek. 2022;75(4p1):877-880

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely used in therapy of hematological diseases, cancer and amyloidosis. This is a breakthrough management of treatment-resistant diseases. About 50,000 treatments are performed annually around the world [1]. HSCT is divided into autologous HSCT and allogeneic HSCT. In autologous immunosuppressive HSCT treatment is not necessary. In the following years, thanks to modern treatment, the population of long-term survivors has been increasing. However, those who survive a bone marrow transplant are at risk of complications for many reasons such as cytoreductive therapy, conditioning, exposure to transfusion, infection, graft versus host disease (GVHD), immunosuppressants, antimicrobial drugs, thrombotic microangiopathy [2, 3].

One of these late complications is chronic kidney disease (CKD), which can lead to progressive loss of kidney function [4, 5]. According to the work of Abboud et al. CKD occurs in 13-66% of HSCT patients. CKD is caused by, among other things, chemotherapy treatment, occurrence acute and chronic GVHD [6]. It is worth emphasizing that in this area precise pathological changes, the long-term prognosis and optimal choice of HSCT immunosuppressants have not yet been fully determined.

THE AIM

The aim of the review is to present the most common renal complications after HSCT such as acute kidney injury, chronic kidney disease glomerulopathies.

REVIEW AND DISCUSSION

ACUTE KIDNEY INJURY

Acute kidney failure is a common complication after transplantation. It is estimated that 20% to 75% of HSCT recipients have a complication of acute kidney injury (AKI) during HSCT. AKI risk depends on the type of transplant and conditioning regimen [3]. Renal dysfunction following bone marrow transplantation is presented in Figure 1. The epidemiology and prognosis of renal failure are different for the three main transplant procedures, such as myeloablative autograft, myeloablative allograft and non-myeloablative allogeneic transplant. However, what is common is that mortality increases as kidney failure worsens with each procedure. After allogeneic non-myeloablative HSCT is associated with a lower risk of AKI than myeloablative HSCT. This is related to treatment with high-dose chemotherapy and irradiation of the whole body, which is associated with complications such as nausea, vomiting, diarrhea, inflammation of the mucous membranes and hepatic vein occlusive disease [7,8].

The prevalence of AKI in autologous HSCT it is much lower than in allogeneic mainly due to the lack of acute and chronic GvHD, which may contribute to development AKI and chronic renal dysfunction [9,10]. It should be emphasized that the mortality rate is > 80% in patients with end-stage renal disease who are undergoing dialysis [11,12]. As is well known, acute kidney damage may be in the prerenal, renal and post renal form. Prerenal AKI can be caused by fluid loss – vomiting or diarrhea due to chemotherapy. It can also be caused by tumor lysis syndrome

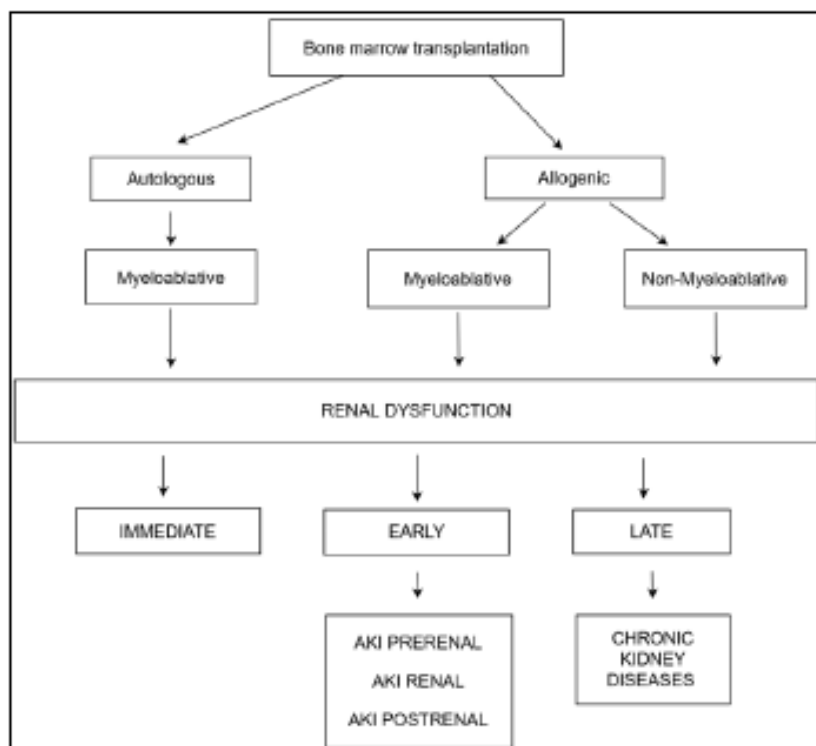


Fig. 1. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. Different causes for renal dysfunction.

in case of failure to achieve conditional remission. It is also worth emphasizing the role of Capillary Leak Syndrome (CLS) and implantation syndrome (release of pro-inflammatory substances) in the development of AKI. They can show up after autoHSCT and

alloHSCT as a form of fluid retention and fever. Treatment options are steroids

and anti-interleukin-6, which is currently under research [13]. Renal AKI may be caused by sepsis, toxic acute tubular necrosis. The causes of renal AKI can also include the toxic effects of the drugs which cause interstitial nephritis. Adenoviral infections also cause hemorrhagic cystitis which is a common cause of postrenal AKI. 90% of adenovirus patients develop acute kidney injury. the main symptoms are fever, hematuria and pain in the side. Kidney biopsy is necessary to establish a definitive diagnosis [14, 15]. The main treatment is to reduce immunosuppression during viremia to improve T-cell immunity answer. Antiviral therapy with cidofovir is only used for treatment severe cases of haemorrhagic cystitis [16].

CHRONIC KIDNEY FAILURE

Chronic kidney disease (CKD) is a common complication after

HCT. Up to 6-12 months after allogeneic HCT 20% patients develop CKD [17]. A retrospective cohort study by Weiss et al. confirmed that out of 120 patients after HSCT

CKD was found in 65%, and 22% had at least a doubling of the serum creatinine levels within 1 year of the transplant [18]. It is caused by many factors. In various studies, CKD was associated with older age, female gender, use of drugs such as fludarabine, amphotericin B, calcineurin inhibitors. Calcineurin inhibitors have been used in the prevention and treatment of GVHD in most studies were mainly associated with varying degrees of nephrotoxicity [19, 20]. Early research focused mainly on toxicity conditioning [21, 22]. As reported by I. Sekellari et al. there are much more factors associated with kidney damage after HCT. According to this study, the main influencing factors were nephrotoxic drugs, chemoradiotherapy or conditioning, severe infection, and presence of GVHD [23].

Radiation nephropathy is the cause of late renal dysfunction, affecting up to 20% of patients because radiation damages DNA [24]. Radiation can also cause endothelial damage and hemolysis. The incidence of toxicity and kidney damage after total body irradiation is increasing exponentially after a total dose of > 12 Gy [25]. It can be decreased the incidence of late kidney problems by using kidney sheath [26].

Improvements in the prevention of acute GVHD have been achieved in recent years, however, chronic graft versus host disease (GVHD) remains the most common late complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation. The prognostic factors of survival in patients

with chronic GVHD have been analyzed in many studies. There were the presence of extensive chronic GVHD, poor performance status, thrombocytopenia, lichenoid changes in skin histology, increased serum bilirubin [27].

NEPHROTIC SYNDROME AND GLOMERULONEPHRITIS

In patients after HCT, attention should also be paid to the development of nephrotic syndrome. Nephrotic syndrome and proteinuria are rare symptoms of graft versus host disease (GVHD). Only a few reports of cases of glomerulonephritis and nephrotic syndrome can be found in the literature.

Etiology and pathogenesis nephrotic syndrome after HSCT in patients with chronic GVHD remain unclear [28]. The most common histological diagnoses are membranous nephropathy (MGN) and minimal change disease [29]. MGN is poorly understood. Hiramatsu et al. examined 830 patients (621 patients receiving umbilical cord umbilical cord blood transplant (UCBT) and 208 patients after allogeneic bone marrow transplant) undergoing HSCT at Toranomon Hospital from 2000 to 2012. MGN was diagnosed in 5 patients after UCBT (MGN was not found in none after bone marrow transplantation) and has occurred concurrently with chronic graft versus host disease after cessation of immunosuppression. After treatment with immunosuppressants and angiotensin converting enzyme inhibitors was achieved complete remission after approximately 12 months in all patients [29].

Momoki et al. studied data of 1175 patients undergoing allogeneic HSCT (period 1986 to 2013). Nephrotic syndrome developed in 9 (7 men and 2 women). Average time by the time of diagnosis of nephrotic syndrome is 24 months after HSCT. If we look at the histological type (found after kidney biopsy), membranous nephropathy has become 8 (89%) of cases, a type of minimal change in 1 case [30]. Gomez-Garcia et al. reported 2 cases of nephrotic syndrome in the course of chronic GVHD in patients after allogeneic HSCT [31].

CONCLUSIONS

HSCT is a critical therapy for many cancer patients with cancer, as well as patients with some other nonmalignant hematologic disorders and certain congenital immune deficiencies. Kidney complications after HSCT in a form of acute kidney injury is associated with significant morbidity and worse patient outcome. In addition, risk of chronic kidney disease is also increased following HSCT. It is very important to be aware, prevent, early recognize and treat renal damage to improve kidney and patient survival.

REFERENCES

- Humphreys B.D., Soiffer R.J., Magee C.C. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:151-161.
- Kambham N., Higgins J.P., Sundram U., Troxell M.L. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, lung. *Adv Anat Pathol.* 2014 ;21:301.
- Troxell M., Higgins J., Kambham N. Renal pathology associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Anat Pathol.* 2014;21:330.
- Yuan Wu Q., Hong Li X., Lai Y. et al. Chronic kidney disease after autologous stem cell transplantation: analysis of a single center experience. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:1403-1410.
- McClellan W.M. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005;89:419-445.
- Abboud I., Peraldi M.N., Hingorani S. Chronic kidney diseases in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: monitoring and management guidelines. *Semin Hematol.* 2012;49(1):73-82.
- Parikh C.R., Schrier R.W., Storer B. et al. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):502-509.
- Parikh C.R., Sandmaier B.M., Storb R.F. et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1868-1876.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):332-346.
- Lopes J.A., Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(11):1399-1408.
- Singh N., McNeely J., Parikh S. et al. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:809-821.
- Parikh C.R., Coca S.G. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2006;69:430-435.
- Jagus D., Li K., Niemczyk L., Basak G.W. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation-Etiology, management, and perspectives. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;11(4):195-205.
- Bruno B., Zager R.A., Boeckh M.J. et al. Adenovirus nephritis in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2004;77(7):1049-1057.
- Kemmner S., Verbeek M., Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation; *J Nephrol.* 2017;30(2):201-209.
- Savona M.R., Newton D., Frame D. et al. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(12):783-787.
- Saddadi F., Hakemi M., Najafi I. et al. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: frequency, risk factors, and outcomes. *Transplant Proc.* 2009;41(7):2895.
- Weiss A.S., Sandmaier B.M., Storer B. et al. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:89-94.
- Al-Hazzouri A., Cao Q., Burns L.J. et al. Similar risks for chronic kidney disease in long-term survivors of myeloablative and reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 658-663.
- Weiss A.S., Sandmaier B.M., Storer B. et al. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:89-94.
- Abboud I., Peraldi M.N., Hingorani S. Chronic kidney diseases in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: monitoring and management guidelines. *Semin Hematol.* 2012;49:73-82.
- Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 1995-2005.
- Sakellari I., Barbouti A., Bamichas G. et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(10):1329-34.

24. Cohen E.P., Lawton C.A., Moulder J.E. Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited. *Nephron*. 1995;70(2):217–222.
25. Cheng J.C., Schultheiss T.E., Wong J.Y. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(5):1436–1443.
26. Lawton CA, Barber-Derus S.W, Murray K.I. et al. Influence of renal shielding on the incidence of late renal dysfunction associated with T-lymphocyte deplete bone marrow transplantation in adult patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(3):681–686.
27. Lee J.H., Choi S.J., Kim S. et al. Graft-versus-host disease (GVHD)-specific survival and duration of systemic immunosuppressive treatment in patients who developed chronic GVHD following allogeneic haematopoietic cell transplantation; *Br J Haematol*. 2003;122(4):637.
28. Cho Y.H., Kang S.H., Kim Y. et al. De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience; *Kidney Res Clin Pract*. 2013;32(3):121.
29. Hiramatsu R., Ubara Y., Sawa I. et al. Clinicopathological analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related membranous glomerulonephritis; *Hum Pathol*. 2016;50:187.
30. Momoki K., Yamaguchi T., Ohashi K. et al. Emergence of dipstick proteinuria predicts overt nephropathy in patients following stem cell transplantation. *Nephron*. 2017;135:31–38.
31. Gomez-Garcia P., Herrera-Arroyo C., Torres-Gomez A. et al. Renal involvement in chronic graft-versus-host disease: a report of two cases. *Bone Marrow Transplant*. 1988;3(4):357–362.

ORCID and contributionship:

Małgorzata Kępska-Dzilińska: 0000-0002-8540-5829 ^{A,B,D,F}
Alena Zhymaila: 0000-0002-5652-6410 ^{A,F}
Jolanta Malyszko: 0000-0001-8701-8171 ^{A,D,F}

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR

Jolanta Malyszko
Warsaw Medical University
Ta Banacha, 02-097 Warszawa, Poland
tel.: 48225992658
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

Received: 20.12.2021

Accepted: 08.03.2022

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article



Article published on-line and available in open access are published under Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

7.3 Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function



Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function

Małgorzata Kępska-Dziłińska^a, Inga Chomicka^a, Ewa Karakułska-Prystupiak^b, Agnieszka Tomaszewska^b, Grzegorz Władysław Basak^c, Marcin Zórawski^c, and Jolanta Małyszko^{a*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bDepartment of Hematology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; and ^cDepartment of Clinical Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

ABSTRACT

Kidney function in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is frequently worsened by previous chemotherapy and exposure to a variety of nephrotoxic drugs. The aim of the study was to assess biomarkers of kidney injury in patients at least 3 months after HSCT under ambulatory care of the Hematology, Oncology and Internal Medicine Department. We studied 80 prevalent patients after allogenic HSCT and 32 healthy volunteers to obtain normal ranges for biomarkers. In this cross-sectional study, the following biomarkers of kidney injury in urine were evaluated using commercially available assays: *IGFBP7* and *TIMP2*, netrin-1, and semaphorin A2. All of the biomarkers studied were significantly higher in patients after HSCT compared with the healthy volunteers. When we divided patients according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.73m²), we found that only concentration of *IGFBP7* was significantly higher in 23 patients with chronic kidney disease (CKD) stage 3 relative to patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) over 60 mL/min/1.73m². All biomarkers in both subgroups of patients with eGFRs below and over 60 mL/min/1.73m² were significantly higher relative to healthy volunteers. In univariate correlations, semaphorin A2 was related to netrin-1 ($r = 0.47, P < .001$), *IGFBP7* ($r = 0.35, P < .01$), and *TIMP2* ($r = 0.32, P < .01$), whereas *IGFBP7* was positively related to serum creatinine ($r = 0.38, P < .001$) and inversely to eGFR ($r = -0.36, P < .001$). Patients after allogenic HSCT, despite normal or near normal kidney function, show evidence of kidney injury.

HEMATOPOIETIC stem cell transplant (HSCT) has become the main treatment of various hematological malignancies. Before the use of HSCT, the 100-day survival rate for patients with hematologic diseases was $\leq 50\%$ [1]. Currently, 55,000 to 60,000 hematopoietic cell transplants are performed every year, as advances in alternative-donor transplantation have widened the availability of HSCT.

It should be remembered that patients with multiple chronic diseases who are undergoing extensive chemotherapy or radiation are at particular risk to develop serious, sometimes fatal complications. Complications are divided into those that may occur early (up to 100 days) or late after HSCT. The purpose of HSCT is not only to heal, but also to minimize serious complications and maintain a good quality of life [2]. Renal injury is a

common complication of hematopoietic cell transplant and is associated with increased morbidity and mortality. Kidney function in patients undergoing HSCT is frequently worsened by previous chemotherapy, radiation, exposure to a variety of nephrotoxic drugs, fluid loss by diarrhea or vomiting, and sepsis [3,4]. Additionally, there are specific reasons for renal dysfunction including marrow infusion toxicity, hepatic veno-occlusive

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

*Address correspondence to Prof. Jolanta Małyszko, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. Tel: (+48) 22 599 26 58. E-mail: jolma@poczta.onet.pl

disease, thrombotic microangiopathy and graft vs host disease (GvHD). In the current study, we assess biomarkers of kidney injury in patients at least 3 months after HSCT and prove that, patients after allogeneic HSCT, despite normal or near normal kidney function, show evidence of kidney injury, which might be due to comorbidities, previous chemotherapy, conditioning regimen, complement activation, calcineurin therapy after HSCT, other possible nephrotoxic drugs, etc.

MATERIALS AND METHODS

We studied 80 prevalent patients after allogeneic HSCT (40 women) and 32 healthy volunteers (16 women) to obtain normal ranges for biomarkers. Clinical and biochemical data are presented in Table 1. In this cross-sectional study, the following biomarkers of kidney injury in urine were evaluated using commercially available assays (EiAB, Wuhan, China): *IGFBP7* and *TIMP2*, netrin-1, and semaphorin A2.

RESULTS

All of the biomarkers studied were significantly higher in patients after HSCT when compared with healthy volunteers (all $P < .001$) (Table 1). When we divided patients according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.73m²), we found that only concentration of *IGFBP7* was significantly higher in 23 patients with CKD stage 3 (ie, eGFR below 60 mL/min/1.73m²) relative to patients with eGFR over 60 mL/min/1.73m². All biomarkers in both subgroups of patients with eGFR below and over 60 mL/min/1.73m² were significantly higher relative to healthy volunteers. In univariate correlations, semaphorin A2 was related to netrin-1 ($r = 0.47$, $P < .001$; Fig 1), *IGFBP7* ($r = 0.35$, $P < .01$; Fig 2), and *TIMP2* ($r = 0.32$, $P < .01$; Fig 3), whereas *IGFBP7* was positively correlated with serum creatinine ($r = 0.38$, $P < .001$; Fig 4) and inversely with eGFR ($r = -0.36$, $P < .001$). Figure 5 presents receiver operating curve analysis for *IGFBP7* to predict eGFR < 60 mL/min/1.73m². Sensitivity was

Table 1. Clinical and Biochemical Parameters in HSCT Recipients

	Control Group	HSCT
Age (y)	49 ± 10	48 ± 14
Time after transplant (mo)	NA	103.3 ± 50.5
Hemoglobin (g/dL)	13.87 ± 0.89	12.87 ± 1.99
Acute myeloid leukemia (%)	NA	43
Serum creatinine (mg/dL)	0.86 ± 0.35	1.1 ± 0.37*
eGFR by CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	96.9 ± 13.0	73.5 ± 23.5†
<i>IGFBP7</i> (ng/mL)	4.74 (3.62; 8.40)	167 (19; 3979)‡
<i>TIMP2</i> (ng/mL)	26.50 ± 0.30	26.88 ± 16.44
Netrin-1 (ng/mL)	0.02 (0.01; 0.09)	1.71 (0.5; 53.6)‡
Semaphorin 1A (ng/mL)	4.74 (3.62; 8.40)	13.23 (0.3; 32.0)‡
Erythrocyturia (%)	0	11
Leukocyturia (%)	0	6.25

CKD-EPI, chronic kidney disease-epidemiological collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; *IGFBP7*, insulin growth factor binding protein 7; NA, not applicable; *TIMP2*, tissue inhibitor of metalloproteinase 2.

* $p < 0.05$.

† $p < 0.01$.

‡ $p < 0.001$.

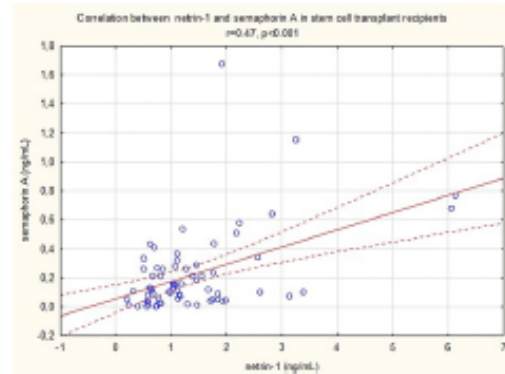


Fig 1. Correlation between netrin-1 and semaphorin A in stem cell transplant recipients ($r = 0.47$, $P < .001$).

0.971, specificity was 0.307, positive predictive value was 0.320, and negative predictive value was 0.969.

DISCUSSION

HSCT is the most effective therapy for treating various hematologic diseases but is associated with a high risk of organ toxicity. Six to 12 months after HSCT approximately 20% of patients develop CKD. The etiology is multifactorial [5]. CKD is a serious long-term complication of HSCT associated with previous acute kidney injury (AKI) [6]. AKI, which leads to CKD after GvHD, is causing very important complications [1]. Patients after allogeneic HSCT, despite normal or near normal kidney function, show evidence of kidney injury, which might be due to comorbidities, previous chemotherapy, conditioning regimen, complement activation, calcineurin therapy after HSCT, other possible nephrotoxic drugs, and so on. The biggest decreased in eGFR was recognized within the first year after transplant (eGFR decreased from 98 mL/min/1.73 m² to 78 mL/min/1.73 m² after 1 year). It is worth noting that

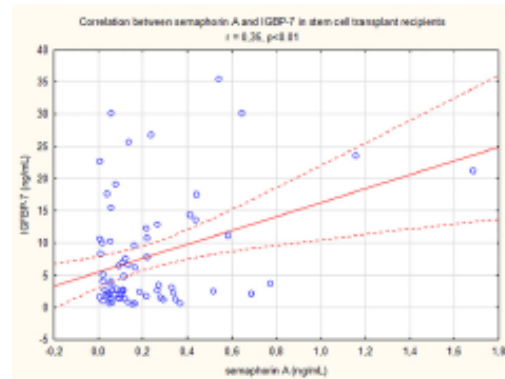


Fig 2. Correlation between semaphorin A and *IGFBP7* in stem cell transplant recipients ($r = 0.35$, $P < .01$).

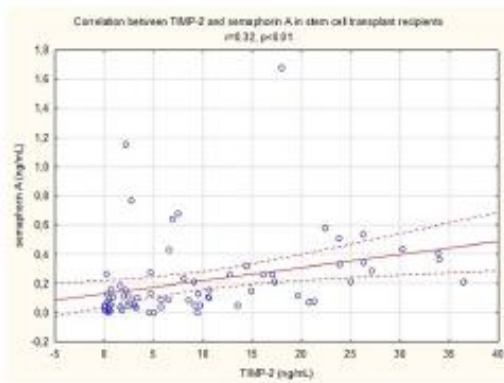


Fig 3. Correlation between *TIMP2* and semaphorin A in stem cell transplant recipients ($r = 0.32, P < .01$).

declined eGFR was associated with higher risk of mortality, although eGFR level was stable after the initial decrease [6]. Musial et al [7] conducted research on the concentrations of clusterin, KIM-1 and cystatin C in children before and after transplant. In their study they proved that the concentration of clusterin the post-HSCT response was higher between control group and pre-HSCT values. They found that clusterin was the most accurate marker predicting drug-induced AKI in adults. It is worth mentioning that they did not test the concentration of markers assessed in our work.

Sakellari et al [2] reported that CKD frequency of patients that had undergone allogeneic HSCT for hematological disease was 20.4%, with a median time of development of 6 months posttransplant. Symptoms such as chronic GvHD, unrelated donor transplant, AKI after HSCT, and older age were the risk factors for CKD[2].

Our cross-sectional study focused on biomarkers (semaphorin A2, netrin-1, *TIMP2*) of kidney injury, which in both subgroups of patients with eGFR below and over 60 mL/min/1.73m² were significantly higher. It is noteworthy that only the concentration of *IGFBP7* was significantly higher in patients with eGFR below

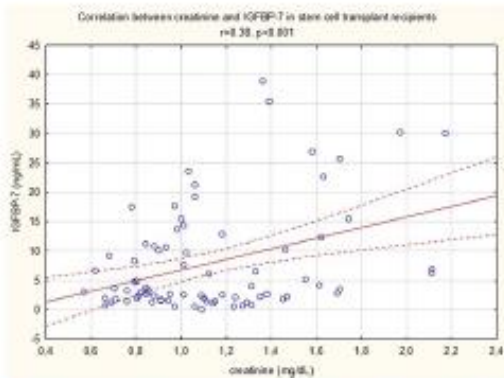


Fig 4. Correlation between creatinine and *IGFBP7* in stem cell transplant recipients ($r = 0.38, P < .01$).

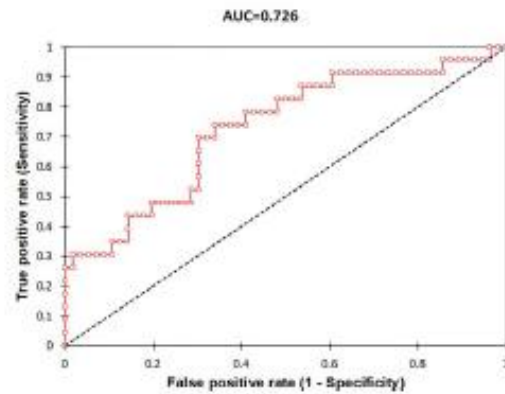


Fig 5. AUC for *IGFBP-7* (insulin growth factor binding protein 7) in patients after stem cell transplantation. AUC, area under curve.

60 mL/min/1.73 m². The other markers did not show these correlations. These results provide a deeper understanding of this disorder in recognizing kidney damage earlier.

To the best of our knowledge, this study is the first to emphasize the importance of urinary biomarkers (like *IGFBP7*, *TIMP2*, netrin-1, and semaphorin A2) in kidney injury after HSCT. This offers the hope of a quick and efficient assessment of renal damage after HSCT and avoiding the development of CKD.

Renal injury manifestations are under-recognized during the course of GvHD. Typical GvHD-related nephropathy presents with clinical manifestations, but it may occur without any extrarenal complications. Ishida et al [8] reported a case of HSCT nephropathy associated with chronic GvHD without obvious extrarenal involvement. The early diagnosis of kidney failure should be considered after HSCT. Therapeutic outcome measures should be implemented.

Nephroprotective strategies are key to prevent CKD. CKD is a risk factor for increased morbidity and mortality among population. There are key success factors in the prevention and management of HSCT: 1. optimization of fluid balance; 2. careful use of nephrotoxic medication and contrast fluid; and 3. early treatment of infections [6]. It is worth mentioning nephrotoxicity-limit compounds like selenium, magnesium, and vitamin E, which were effective in the reduction of cisplatin nephrotoxicity. Personalized drug dosing and concentrations of drug metabolites to limit the toxicity of conditioning are also essential items in treatment [9].

DATA AVAILABILITY

Data will be made available on request.

REFERENCES

[1] Saddadi F, Aljaidi A, Hakemi M, Bahar B. Nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplant: outcomes in Iran. *Exp Clin Transplant* 2017;15(Suppl. 1):90-2.
 [2] Sakellari I, Barbouri A, Baruchas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, et al. GvHD-associated chronic kidney disease after

allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1329–34.

[3] Sehgal B, George P, John MJ, Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Indian J Nephrol* 2017;27:13–9.

[4] Kemmer S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *J Nephrol* 2017;30:201–9.

[5] Saddadi F, Hakemi M, Najafi I, Moghadam K, Ghavamzadeh A, Jahani M, et al. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: frequency, risk factors, and outcomes. *Transplant Proc* 2009;41:2895–7.

[6] Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute kidney injury and CKD associated

with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:289–97.

[7] Musiał K, Augustynowicz M, Miśkiewicz-Migoń I, Kalwak K, Usowicz M, Zwolińska D. Clusterin as a new marker of kidney injury in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—a pilot study. *J Clin Med* 2020;9:2599.

[8] Ishida R, Shimizu A, Kitani T, Nakata M, Ota N, Kado H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nephropathy associated with chronic graft-versus-host disease without extrarenal involvement. *Intern Med* 2016;55:2837–42.

[9] Jaguś D, Lis K, Niemczyk L, Barak GW. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation—etiology, management, and perspectives. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11:195–205.

7.4 The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after bone marrow transplantation

RENAL FAILURE
2023, VOL. 45, NO. 2, 2263581
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2263581>



BRIEF REPORT

OPEN ACCESS

The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation

Małgorzata Kępska-Dzilińska^a, Ewa Karakulska-Prystupiak^b, Aleksandra Kaszyńska^a, Grzegorz W. Basak^b and Jolanta Małyżko^a

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bDepartment of Hematology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ABSTRACT

The hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed for various hematological diseases. Chronic kidney disease (CKD) occurs relatively often after HSCT. Anemia after HSCT may be due to CKD and/or other reasons. The aim of this study is to assess the prevalence of anemia and its possible relationship to the presence of CKD in patients at least 3 months after HSCT. The study included 156 patients who underwent allogeneic HSCT treatment in our center in the years 1998 to 2021 due to different hematologic pathologies (acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, and others). Anemia was diagnosed in 13% of women and 35% of men. Anemia was most common in people after HSCT due to a history of acute myeloid leukemia (55% women, 30% men). In 56% of women and 17% of men, anemia was associated with chronic kidney disease. In patients with anemia, age was related to the eGFR ($r = -0.39$, $p < 0.001$), in patients without anemia age was negatively related to eGFR ($r = -0.56$, $p < 0.001$), and hemoglobin was positively related to platelet count ($r = 0.62$, $p < 0.001$). Concluding, anemia, was relatively common in CKD after HSCT. In CKD, in particular with coexistent anemia, nephrology referral is to be taken into account to optimize therapy, including nephroprotection.

ARTICLE HISTORY

Received 19 June 2023
Revised 21 September 2023
Accepted 21 September 2023

KEYWORDS

Hematopoietic stem cell transplant; chronic kidney disease; anemia; lymphoma; leukemia

Introduction

The hematopoietic stem cell transplantation includes peripheral blood stem cell transplantation, bone marrow, and umbilical cord transplant. This therapy is performed annually in approximately 50,000 patients with various hematological diseases. It is worth emphasizing that HSCT can damage the kidneys and this is called HSCT nephropathy [1]. Chronic kidney disease (CKD) after HSCT occurs at a rate more than twice that observed in the general population [2]. HSCT nephropathy is classified into two types: one type develops in the early stages (up to 3 months), and kidney damage is caused by sepsis or drugs administered during preconditioning and/or after HSCT. The second type (over 3 months) is caused by calcineurin inhibitors or due to a development of graft versus host disease (GVHD) [2]. Anemia is a common complication of chronic kidney disease in patients with bone marrow transplantation and is associated with a deterioration in quality of life. In addition, it is a risk factor for mortality and accelerated CKD progression. One of the causes of anemia in CKD is an impaired bone marrow response to erythropoietin caused by uremic

toxins, inflammation, reduced iron availability, or vitamin deficiencies (vitamin B12 or folate) [3]. It is worth mentioning that anemia after HSCT is not just caused by chronic kidney disease [4]. Anemia can occur in people after bone marrow transplantation with normal kidney function. Some patients after bone marrow transplant still require red blood cell transfusions for up to 1 year. This is often due to delayed regeneration of erythroid and ineffective stimulation of erythroid progenitor cells by erythropoietin [5].

The aim

The aim of this study is to evaluate the relationship between CKD and the occurrence of anemia in patients at least 3 months after bone marrow transplantation.

Material and methods

In this study, we described 156 patients after bone marrow transplantation from 1998–2021 in the Department of

CONTACT Jolanta Małyżko, jolmale@poczta.onet.pl, jolanta.malyszko@wum.edu.pl © 2023 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The terms on which this article has been published allow the posting of the Accepted Manuscript in a repository by the author(s) or with their consent.

Table 1. Some clinical and biochemical parameters in HSCT recipients.

Parameter	HCT N=156
Age, mean (SD), y	51 (15)
Allogeneic HSCT unrelated, %	90
Allogeneic HSCT sibling, %	10
Serum creatinine, mean (SD), mg/dl	1.12 (0.76)
eGFR by CKD-EPI, mean (SD), mL/min/1.72 m ²	78.72 (23.19)
eGFR by CKD-EPI >90 mL/min/1.72 m ² , %	36.54
eGFR by CKD-EPI 60-90 mL/min/1.72 m ² , %	41.03
eGFR by CKD-EPI 45-60 mL/min/1.72 m ² , %	14.10
eGFR by CKD-EPI 30-45 mL/min/1.72 m ² , %	8.33

CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HSCT: hematopoietic stem cell transplant.

Table 2. Other parameters in HSCT recipients.

Parameter	HCT N=156
Age, mean (SD), y	51 (15)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	13.28 (1.85)
Anemia in total population, %	26
Hb below 12 g/dL – women, %	13
Hb below 13 g/dL – men, %	35
Hb below 12 g/dL – men, %	40
MCV mean (SD) (fl)	95.90 (6.28)
MCV over 96 fl, %	42%
Acute myeloid leukemia, % of total population	8.97
Acute myeloid leukemia, % of patients with anemia	35.90
Acute lymphoma, % of total population	7.05
Acute lymphoma, % of patients with anemia	28.21
Acute lymphoblastic leukemia, % of total population	1.92
Acute lymphoblastic leukemia, % of patients with anemia	7.69
Other, % of total population	7.05
Other, % of patients with anemia	28.21

Hb: hemoglobin; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; MCV: mean corpuscular volume.

Hematology, Transplantation and Internal Disease, Medical University in Warsaw, Poland. Clinical and biochemical parameters are presented in Tables 1 and 2. We assessed hemoglobin concentration at least 3 months after bone marrow transplantation, and kidney function at least 3 months after bone marrow transplantation. Anemia was defined according to WHO criteria [6]. CKD was defined as a persistent decrease in eGFR to below 60 mL/min/1.73 m², or the presence of other abnormalities according to the definition of KDIGO [7]. This study was approved by the local Ethical Committee in agreement with institutional guidelines. Informed consent was waived by the Ethical Committee due to the retrospective and non-interventional nature of the study.

Results

The study includes 156 patients who underwent allogeneic HSCT treatment in our center in the years 1998 to 2021 because of different hematologic pathologies (acute myeloid leukemia, *n*=67, acute lymphoblastic leukemia, *n*=31, lymphoma, *n*=12 and other, *n*=46) (data given in Table 1). The other indications for HSCT were as follows: myelodysplastic syndrome (*n*=12), primary myelofibrosis, (*n*=8), aplastic anemia (*n*=6), AL amyloidosis (*n*=1), leukemia with mixed phenotype-MPAL (*n*=1), chronic myelomonocytic leukemia (*n*=6), chronic myelocytic leukemia (*n*=6), chronic

lymphoblastic leukemia (*n*=3), Waldenstrom macroglobulinemia (*n*=1), multiple myeloma (*n*=1), Emberger syndrome (*n*=1),

All patients were studied more than 100 days after HSCT to avoid complications caused by acute GVHD. Hemoglobin parameters in HSCT recipients are presented in Table 2. Anemia was diagnosed in 13% of women and 35% of men. Anemia was most common in people with HSCT due to acute myeloid leukemia (55% women, 30% men). In 56% of women and 17% of men, anemia was associated with chronic kidney disease as defined by KDIGO [7].

Table 3 presents the comparison between patients with and without anemia. Those with anemia had a more frequent history of acute lymphoblastic anemia. Other patients with anemia had a history of myelodysplastic syndrome-MDS (*n*=5), aplastic anemia (*n*=2), AL amyloidosis (*n*=1), primary myelofibrosis (*n*=3), leukemia with mixed phenotype-MPAL (*n*=1).

Additionally, Table 4 presents a comparison of patients with and without CKD. More frequently patients with CKD had a history of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. Patients with CKD had also a history of chronic myelomonocytic leukemia (*n*=1), chronic lymphoblastic anemia (*n*=1), primary myelofibrosis (*n*=2), myelodysplastic syndrome (*n*=1) and AL amyloidosis (*n*=1).

Discussion

As it is well known, anemia is one of the common complications of chronic kidney disease. Its main cause is insufficient production of endogenous erythropoietin, and impaired bone marrow response to erythropoietin, which is caused by uremic toxins, and inflammation. It is also worth mentioning the significant deficiencies of vitamin B12 or folic acid [3]. It seems that macrocytic anemia may be often caused by vitamin B12 deficiency. Miligan et al. [8] conducted a test (Schilling test) where they found that vitamin B12 absorption was reduced in all the patients with chronic GVHD participating in their study. It is estimated that patients with end-stage kidney failure on hemodialysis lose 1–3 g of iron per year [9]. It is caused by bleeding from uremic platelet dysfunction, blood entrapment in the dialysis machine, and impaired absorption of dietary iron. Oral iron is less effective than intravenous iron. Most patients with end-stage kidney disease receive ESAs, which increase erythropoietin and thus deplete the circulating iron concentration. Hemodialysis patients have low serum transferrin saturation and normal or high ferritin. However, it should be emphasized that a high serum ferritin level is not only typical of increased iron stores. Infections, inflammation, liver disease, and malignant tumors also affect ferritin levels [10,11]. Additional causes of anemia after HSCT could be either latent viral infection reactivation or new viral infections acquired through blood transfusion. Graft vs. host disease and thrombotic microangiopathy might also contribute to the anemia after HSCT [12]. It should be noted that isolated anemia can also be caused by drugs toxic to the bone marrow regardless of renal function [12]. Moreover, the preparative regimen, graft source, and the

Table 3. Comparison selected parameters of patients with and without anemia.

	Without anemia (N=114)	With anemia(N=42)	p
Age (years); mean (SD)	51.5 (13.9)	47.7 (17.0)	NS
Male; % (N)	61 (54)	25 (60)	NS
History of acute myeloblastic leukemia; % (N)	46 (53)	33 (14)	<0.05
History of acute lymphoblastic leukemia; % (N)	18 (20)	26 (11)	<0.05
History of lymphoma; % (N)	8 (9)	7 (3)	NS
Chronic kidney disease; % (N)	22 (25)	24 (10)	NS
Serum creatinine concentration (mg/dl); mean (SD)	1.11 (0.68)	1.13 (0.38)	NS
CKD-EPI eGFR ml/mln/1.73 m ² ; mean (SD)	78.5 (21.3)	79.2 (28.2)	NS
Hemoglobin (g/dl); mean (SD)	14.0 (1.25)	11.3 (1.76)	<0.001
hematocrit (%); mean (SD)	41.0 (3.7)	32.8 (5.3)	<0.001
MCV mean corpuscular volume (fl); mean (SD)	95.7 (6.1)	96.6 (6.8)	NS
MCH mean corpuscular hemoglobin (pg); mean (SD)	33.0 (2.6)	33.4 (2.7)	NS
Mean platelet count x 10 ⁹ /l; mean (SD)	202 (75)	146 (80)	<0.001

Table 4. Comparison of patients with and without CKD.

	Without CKD (N=122)	With CKD (N=34)	p
Age (years); mean (SD)	48.9 (15.3)	56.2 (11.7)	<0.001
Male; % (N)	59 (72)	41 (14)	<0.05
History of acute myeloblastic leukemia; % (N)	43 (52)	41 (14)	NS
History of acute lymphoblastic leukemia; % (N)	19(23)	26 (9)	<0.05
History of lymphoma; % (N)	6 (7)	15 (5)	<0.01
Anemia; % (N)	29 (35)	74 (25)	<0.001
Serum creatinine concentration (mg/dl); mean (SD)	1.00 (0.21)	1.49 (0.28)	<0.001
CKD-EPI eGFR ml/mln/1.73 m ² ; mean (SD)	88.1 (16.9)	46.2 (7.68)	<0.001
Hemoglobin (g/dl); mean (SD)	13.5 (1.8)	12.6 (2.06)	<0.05
hematocrit (%); mean (SD)	39.3 (5.3)	37.1 (6.1)	<0.05
MCV mean corpuscular volume (fl); mean (SD)	95.8 (6.3)	96.2 (6.3)	NS
MCH mean corpuscular hemoglobin (pg); mean (SD)	33.0 (2.5)	33.4 (2.8)	NS
Mean platelet count x 10 ⁹ /l; mean (SD)	184 (73)	196 (104)	NS

presence of graft-versus-host disease (GVHD) influence the degree of myelosuppression and the time to hematopoietic recovery. In our population studied, in seven cases there was a history of CMV infection, in three cases there was a history of BKV infection in 44 cases a history of graft vs. host disease, and in one autoimmune hemolytic anemia with warm type antibodies.

In our study, we examined 156 patients at least 100 days after HSCT due to various hematological diseases remaining under the care of the Department of Hematology, Transplantation, and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, Poland. The study included only patients who survived HSCT and were discharged from the hospital. Ninety percent of patients underwent allogeneic HSCT from an unrelated donor, and 10% underwent allogeneic HSCT from a related donor. Mean creatinine was 1.12 mg/dl. 8.3% of patients had chronic kidney disease stage 3B, 14% for stage 3a. None of the patients had chronic kidney disease stage 4 or 5. The mean hemoglobin concentration was 13.2 g/dl, 26% of the population had diagnosed anemia (including 13% women, and 35% men). The mean MCV was 95.9 fl but it should be noted that 42% of the population had a macrocytic red cell. We had no data available on vitamin B2 and folic acid deficiencies. Additionally, we reviewed all the conditioning protocols, but none of them (myeloablative or non-myeloablative, with and without total body irradiation including nephrotoxic drugs. They were mainly based on cyclophosphamide, etoposide, others were based on busulphan and cyclophosphamide, fludarabine and busulphan, busulphan and melphalan, etc. The prevalence of CKD in our population was 22.

Prevalence of CKD after HSCT was reported in some studies [13–21]. Three years after HSCT 2.2% of the survivors had CKD as reported by Rodrigues et al. [13], whereas in the study by Gutiérrez-García G et al. [14] the CKD prevalence in 161 living patients (out of 422 undergoing HSCT) was 10.2% at the last follow-up and in most, CKD developed 1 year after HSCT, independent of episodes of AKI. Sakaguchi et al. [15] found that 21.9% of patients after HSCT developed CKD. Recently, Zhou et al. [16] in a single-center series of 216 adult Asian patients with a long and complete follow-up reported a prevalence of 41 CKD of 19.0% at 25 years, whereas in a retrospective study of all 408 adult patients with allogeneic HSCT by Pelletier et al. [17] the prevalence of CKD at 1 year was 19%. Higher prevalence of CKD ranging from 27% up to 34% were reported by Jo et al. [18] and Shimoi et al. [19]. In the study of Touzot et al. [21] the prevalence of CKD in 123 allogeneic HSCT patients was 41%. In our study, we focused on the anemia prevalence in CKD population after HSCT. In none of the studies, data on the anemia prevalence in the CKD population were reported. Touzot et al. [21] reported that 18.5% of patients were referred to the Nephrology Department. At the time of referral, 14 (61%) had CKD and one had reached end-stage kidney disease. In our population, also one patient started hemodialysis due to biopsy-proven FSGS with nephrotic syndrome after HSCT due to acute myeloblastic anemia.

As some patients with these severe hematological malignancies are cured with conventional chemotherapy without transplantation, the prevalence of chronic kidney disease in this population is variable and data are limited but data on the anemia prevalence are even more scarce. In the study by

Travasso et al. [22], on 75 patients with hematological malignancies receiving antineoplastic treatment, the prevalence of renal disorders was 52.4% according to the CKD-EPI equation. After treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib, CKD developed in 16% [23], whereas in other studies, CKD was diagnosed after therapy with tyrosine kinase inhibitors (imatinib, dasatinib, and nilotinib) in 22%, 5%, and 4% respectively and in 14% in the whole population [24].

In chronic leukocytic leukemia leukemia, at the time of diagnosis prevalence of CKD was found to be 7.5% in the cohort of more than 2000 patients [25]. As reported by Strati et al. [26] baseline CKD was observed in 10% of patients at the time of chronic leukocytic leukemia diagnosis, and a further 16% developed CKD after a median follow-up of 7 years, 2% required dialysis treatment.

In patients with lymphoma, Desai et al. [27] reported that 14% had baseline CKD and 31% of patients developed CKD 10 years after lymphoma diagnosis. In patients with severe aplastic anemia, CKD prevalence was only 6% [28].

As stressed by Sawinski [29] for a majority of patients, the exact etiology of CKD is never identified, but graft vs. host disease and thrombotic microangiopathy are important diagnoses to be considered. Therefore, it is important to stress that patients with CKD should be referred for nephrology evaluation not only to introduce and continue nephroprotection but also to look for other nephrology disorders requiring kidney biopsy and other management, drug nephrotoxicity or introduction of anemia therapy, including ESAs, HIF-PHs, iron. However, we should be very cautious in starting ESAs in patients with a history of malignancy. In the recent paper from the KDIGO Controversy Conference on novel anemia therapies in chronic kidney disease, the conference participants agreed that no consistent signal is present across the HIF-PHs of excess risk of malignancy-related adverse events. However, as in other nephrology trials patients with a history of recent or active malignancy were excluded. Moreover, the accrued exposure time in clinical trials and clinical practice has not been long enough to be confident of the absence of a clinically relevant risk compared with that for ESAs. It was also stated by conference participants that post-marketing surveillance would be important to confirm the safety of HIF-PHs from the standpoint of cancer risk and to provide longer-term follow-up data. At present, it is recommended to avoid HIF-PHs use in patients with a history of malignancy [30]. As HSCT is the best curative treatment for severe and very severe aplastic anemia, as well as for some other nonmalignant conditions, the use of ESAs or eventually HIF-PHs may be considered in patients with CKD and anemia after HSCT.

We acknowledge limitations related to external validity and data availability being a single-center retrospective study. However, to the best of our knowledge, for the first time we focus on the anemia prevalence in the CKD population after HSCT.

Concluding, anemia, is relatively common in CKD after HSCT. In both CKD and coexistent anemia, nephrology referral is to be taken into account to optimize therapy, including nephroprotection.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

Data availability statement

Data availability statement is upon request from the corresponding author

References

- [1] Ishida R, Shimizu A, Kitani T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nephropathy associated with chronic graft-versus-host disease without extrarenal involvement. *Intern Med.* 2016;55(19):1–6. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7011.
- [2] Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1995–2005. doi: 10.1681/ASN.2006020118.
- [3] Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, et al. Anemia of chronic kidney disease: protocol of study, management and referral to nephrology. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018; 38(1):8–12. doi: 10.1016/j.nefro.2018.01.007.
- [4] Miller CB, Jones RJ, Zahurak ML, et al. Impaired erythropoietin response to anemia after bone marrow transplantation. *Blood.* 1992;80(10):2677–2682. doi: 10.1182/blood.V80.10.2677.2677.
- [5] Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Is anemia a harbinger of poorer outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant? *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):275–277. doi: 10.1038/s41409-019-0588-z.
- [6] World health organization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5–37.
- [7] KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2012;3:1–150.
- [8] Milligan DW, Quick A, Barnard DL. St James's University hospital, leeds; Vitamin B12 absorption after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol.* 1987;40(12): 1472–1474. doi: 10.1136/jcp.40.12.1472.
- [9] Besarab A, Ayyoub F. Anemia in renal disease. In Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; p 2406–2430.
- [10] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631–1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
- [11] Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, et al. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron.* 1998;79(3):299–305. doi: 10.1159/000045053.
- [12] Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus*

- Apher Sci. 2018;57(2):163–167. doi: 10.1016/j.transci.2018.04.014.
- [13] Rodrigues N, Branco C, Costa C, et al. Acute kidney injury in autologous hematopoietic stem cell transplant for patients with lymphoma - KDIGO classification with creatinine and urinary output criteria: a cohort analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2183044.
- [14] Gutiérrez-García G, Villarreal J, Garrote M, et al. Impact of severe acute kidney injury and chronic kidney disease on allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a retrospective single center analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1264–1271. doi: 10.1038/s41409-020-0843-3.
- [15] Sakaguchi M, Nakayama K, Yamaguchi H, et al. Risk factors for acute kidney injury and chronic kidney disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematopoietic malignancies. *Acta Haematol.* 2020;143(5):452–464. doi: 10.1159/000504354.
- [16] Zhou W, Sultana R, Diong C, et al. Long-term renal outcome after allogeneic hemopoietic stem cell transplant: a comprehensive analysis of risk factors in an Asian patient population. *Clin Transplant.* 2017;31(4). doi: 10.1111/ctr.12920.
- [17] Pelletier K, Côté G, Madsen K, et al. Chronic kidney disease, survival and graft-versus-host-disease-free/relapse-free survival in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1583–1592. doi: 10.1093/ckj/sfac091.
- [18] Jo T, Arai Y, Kondo T, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis at a single institute. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(12):2159–2165. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.016.
- [19] Shimoi T, Ando M, Munakata W, et al. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(1):80–84. doi: 10.1038/bmt.2012.85.
- [20] Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, et al. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(10):1169–1175. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.06.008.
- [21] Touzot M, Elie C, van Massenhove J, et al. Long-term renal function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):624–627. doi: 10.1093/ndt/gfp529.
- [22] Travassos PNC, de Barros Silva PG, Freitas MO, et al. Risk factors for renal impairment in patients with hematological cancer receiving antineoplastic treatment. *Support Care Cancer.* 2022;30(9):7271–7280. doi: 10.1007/s00520-022-07159-3.
- [23] Marcolino MS, Boersma E, Clementino NCD, et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2073–2079. doi: 10.1093/annonc/mdq715.
- [24] Yilmaz M, Lahoti A, O'Brien S, et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer.* 2015;121(21):3894–3904. doi: 10.1002/cncr.29587.
- [25] Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood.* 2015;126(4):454–462. doi: 10.1182/blood-2015-02-585059.
- [26] Strati P, Chaffee KG, Achenbach SJ, et al. Renal insufficiency is an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(1):e22–e25. doi: 10.3324/haematol.2016.150706.
- [27] Desai SH, Al-Shbool G, Desale S, et al. Lymphoma survivors have an increased long-term risk of chronic kidney disease. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(12):2923–2930. doi: 10.1080/10428194.2020.1786555.
- [28] Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a severe aplastic anemia working party trial from the European group of blood and marrow transplantation. *Haematologica.* 2020;105(5):1223–1231. doi: 10.3324/haematol.2019.222562.
- [29] Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):96–105. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.007.
- [30] Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *KidneyInt.* 2023;104(4):655–680.

8. Wyniki

Przeszczepienie szpiku kostnego jest istotną terapią u osób z chorobami hematologicznymi, obarczoną działaniami niepożądanymi, w tym powikłaniami narządowymi. W cyklu naszych prac przedstawiliśmy powikłania nerkowe po terapii HSCT.

W pierwszym badaniu pt. "Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function", w którym oceniliśmy obecność i stężenie wybranych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w moczu pacjentów, którzy przebyli zabieg allo-HSCT co najmniej 100 dni wcześniej. Badane biomarkery tj. IGFBP-7 (insulin growth factor binding protein-7), TIMP2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2), netryna-1, semaforyna A2 były istotnie wyższe u pacjentów po HSCT w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Stwierdziliśmy, że stężenie IGFBP7 było istotnie wyższe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie 3 tj. GFR poniżej 60 ml/min/1,73m². Znalezione wzajemne korelacje pomiędzy konkretnymi biomarkerami takie jak wzajemne powiązanie semaforyny A2 z netryną-1, IGFBP7 i TIMP2. Szczególnie istotna wydaje się korelacja IGFBP7 z kreatyniną w surowicy.

W kolejnej, retrospektywnej pracy pt. „Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant”, w grupie 150 pacjentów po zabiegu allo-HSCT, przeprowadzonym w latach 1998-2020, ocenialiśmy występowanie i zaawansowanie uszkodzenia nerek, m.in. w oparciu o badanie osadu moczu pod kątem występowania erytrocyturii, leukocyturii, białkomoczu. Uzyskaliśmy następujące wyniki: przewlekła choroba nerek w stadium 3a występowała odpowiednio u 19% chorych na ostrą białaczkę szpikową, u 18% chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, oraz u 18% chorych na chłoniaka z komórek dojrzałych. Przewlekła choroba nerek w stadium 3b występowała u 4% chorych na ostrą białaczkę szpikową, u 14% chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, oraz u 27% chorych na chłoniaka. U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono CKD w stadium 4 lub 5, jednak należy wziąć pod uwagę stosunkowo młody wiek populacji badanej. Erytrocyturie stwierdziliśmy u 11% wszystkich pacjentów, a proteinurię u 12%.

W następnej publikacji pt. „The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation” poszerzyliśmy naszą grupę badanych do 156 osób i oceniliśmy ich pod kątem występowania przewlekłej choroby nerek i jej korelacji z niedokrwistością. Niedokrwistość rozpoznano u 13% kobiet i 35% mężczyzn. Anemia występowała najczęściej w osób z HSCT z powodu ostrej białaczki szpikowej (55% kobiet, 30% mężczyzn). Rozpoznano niedokrwistość związaną z przewlekłą niewydolnością nerek z

GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² u 56% kobiet i 17% mężczyzn. Niedokrwistość makrocytarną z MCV powyżej 94 fl stwierdzono u 42% pacjentów. Niestety, nie mieliśmy możliwości ocenić stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego. Badanie te nie były rutynowo wykonywane u naszych pacjentów. Dane kliniczne pacjentów biorących udział w badaniu przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Dane kliniczne pacjentów po alloHSCT biorących udział w badaniu.

Nazwa parametru	Wynik
Liczba pacjentów	156
Wiek, średnia (SD)	51
Hemoglobina, średnia (SD), g/dl	13,28
anemia kobiety i mężczyźni % populacji	26%
Hb poniżej 12 - kobiety %	13%
Hb poniżej 13 - mężczyźni %	35%
Średnia MCV (SD) (fl)	95,90
MCV powyżej 96% fl	42%
Ostra białaczka szpikowa, % całej populacji	42,95%
% niedokrwistości u pacjentów z ostrą białaczką szpikową	20,90%
Chłoniak, % całej populacji	7,69%
% niedokrwistości u pacjentów z chłoniakiem	25,00%
Ostra białaczka limfoblastyczna, % całej populacji	19,87%
% niedokrwistości u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną	35,48%
Inne, % ogółu ludności	29,49%
% niedokrwistości u pacjentów z innymi	23,91%
Allogeniczny HSCT niepowiązany, %	90%
Allogeniczne rodzeństwo HSCT, %	10%
Kreatynina w surowicy, średnia (SD), mg/dl	1,12
eGFR według CKD-EPI, średnia (SD), ml/min/1,72 m ²	78,72
eGFR według CKD-EPI >90 ml/min/1,72 m ² , %	36,54%
eGFR według CKD-EPI 60-90 ml/min/1,72 m ² , %	41,03%
eGFR według CKD-EPI 45-60 ml/min/1,72 m ² , %	14,10%
eGFR według CKD-EPI 30-45 ml/min/1,72 m ² , %	8,33%

Zakresy norm: Hb dla mężczyzn 14-18 g/dl, Hb dla kobiet 12-16 g/dl, MCV 80-94 fl kreatynina 0,5-1,0 mg/dl, eGFR >60ml/min/1,73m²

9. Wnioski

- Przewlekła choroba nerek jest jednym z istotniejszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu szpiku, które może dodatkowo zwiększać częstość występowania wtórnej niedokrwistości.
- Pacjentów kwalifikowanych do ratującego życie zabiegu należy dokładnie ocenić pod kątem obecnej funkcji nerek i ewentualnego ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek i innych powikłań nerkowych po leczeniu HSCT.
- Ocena biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w moczu może pomóc w dalszym planowaniu leczenia, doborze odpowiedniej chemioterapii, kondycjonowania i leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu.

10. Piśmiennictwo

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491–6.
2. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 2007;357:1472–5.
3. World Health Organization (who). Haematopoietic Stem Cell Transplantation HSCtx [Web page]. Geneva, Switzerland: who; 1968. [Available at: <https://www.who.int/transplantation/hscctx/en>; cited 6 October 2023]
4. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2019 Jun;26(3):187-191.
5. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977;49:511–33.
6. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010;150:647–62
7. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:5074–87
8. Giebel |S. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 2020 527-541
9. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, Baron F, Esteve J, Gorin NC, Giebel S, Ciceri F, Nagler A. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017; 102:1810-1822.
10. Limerick E, Abraham A. Across the Myeloablative Spectrum: Hematopoietic Cell Transplant Conditioning Regimens for Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2022;11:3856.
11. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*; 2018;107:513-518.
12. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.

13. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease; Prim Care. 2020;47:585-595.
14. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members Collaborators; Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158 :825-30.
15. Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Internist (Berl)*; 2017;58:243-256.
16. Wu Q, Li X, Lai Y, Peng ZH, Liao YH. Chronic kidney disease after autologous stem cell transplantation: analysis of a single center experience. *Int Urol Nephrol* 2014; 46, 1403–1410.
17. Forslund T, Anttinen J, Hallman H, Heinonen K, Pitkänen R. Mesangial proliferative glomerulonephritis after autologous stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:314–320
18. Takeuchi M, Tamaoki A, Tada A, Jyo Y, Nomura S, Takahashi K, Ohsawa G, Kibata M. Crescentic glomerulonephritis developing 3 months after autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:725-7.
19. Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23:2159-2165
20. Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G. Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1365–72.
21. Momoki K, Yamaguchi T, Ohashi K, Ando M, Nitta K. Emergence of dipstick proteinuria predicts overt nephropathy in patients following stem cell transplantation. *Nephron* 2017;135:31–8.
22. Morito T, Ando M, Kobayashi T, Kakihana K, Ohashi K, Akiyama H, et al. New-onset microalbuminuria following allogeneic myeloablative SCT is a sign of near-term decrease in renal function. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:972–6
23. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management; *Am Fam Physician*. 2012;86:631-9
24. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72:208-12.

25. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-936.
26. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357:1316-1325.
27. Mehta RL. Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif.* 2001;19:227-232.
28. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:297-307
29. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:533-536.
30. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:665–673.
31. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci;* 2021;58:354-368.
32. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219: 554–572.
33. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002;10:1033–1043
34. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1748–1757.
35. Paragas N, Kulkarni R, Werth M, Schmidt-Ott KM, Forster C, Deng R, Zhang Q, Singer E, Klose AD, Shen TH, et al. α -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest.* 2014;124:2963–2976.
36. Evdokimova V, Tognon CE, Benatar T, Yang W, Krutikov K, Pollak M, Sorensen PHB, Seth A. IGF1BP7 binds to the IGF-1 receptor and blocks its activation by insulin-like growth factors. *Sci Signal.* 2012;5:ra92.

37. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17:R25.
38. Seo DW, Li H, Qu CK, Oh J, Kim YS, Diaz T, Wei B, Han JW, Stetler-Stevenson WG. Shp-1 mediates the antiproliferative activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2006;281:3711–3721.
39. Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, Hoste EAJ, Bihorac A, Kashani K, Haase M, Shi J, Kellum JA Sapphire Investigators. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2)•IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1747–1754.
40. Feinstein J, Ramkhelawon B. Netrins & Semaphorins: Novel regulators of the immune response. *Biochim Biophys Acta* 2017;1863:3183–3189
41. Xu Y, Xie Y, Shao X, NI Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta* 2015;445:85–90.
42. Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: a novel universal biomarker of human kidney injury. *Transplant Proc* 2010;42:1519–1522
43. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit*. 2019; 41: 213–226.
44. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, Schetz M, Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017 ; 43:855-866.
45. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EA, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784–791.
46. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, Gonzalez-Suarez ML, Kaewput W, Bathini T, Cheungpasitporn W. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med*. 2020;9:1104.
47. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*. 2010;78:926–933
48. Cerdá J, Liu KD, Cruz DN, Jaber BL, Koyner JL, Heung M, Okusa MD, Faubel S; AKI Advisory Group of the American Society of Nephrology. Promoting Kidney Function Recovery in Patients with AKI Requiring RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1859-67.

49. Endre ZH. Assessing renal recovery after acute kidney injury: can biomarkers help? *Nephron*. 2018;140:86–89.
50. Kanduri SR, Kovvuru K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, Garla V, Vailta P, Vallabhajosyula S, Medaura J, Kashani K. Kidney Recovery From Acute Kidney Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021 Jan 1;13(1):e12418.
51. Kanduri SR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, Kovvuru K, Garla V, Medaura J, Vailta P, Kashani KB. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2020;113:621-632.
52. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;15:289–297.
53. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 374: 2256–2267, 2016
54. Chang L, Frame D, Braun T, Gatzka E, Hanauer DA, Zhao S, Magenau JM, Schultz K, Tokala H, Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Paczesny S, Choi SW. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1407-17.
55. Kogon A, Hingorani S. Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation. *Semin Nephrol* 2010;30: 615–626.
56. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159–169.
57. Mughall TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 164–176.
58. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, Van QC, Dass B, Ejaz AA. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2960-4.
59. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908.
60. Wanchoo R, Bayer RL, Bassil C, Jhaveri KD. Emerging concepts in hematopoietic stem cell transplantation-associated renal thrombotic microangiopathy and prospects for new treatments. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 857–865.

61. Prókai Á, Csohány R, Sziksz E, Pap D, Balicza-Himer L, Boros S, Magda B, Vannay Á, Kis-Petik K, Fekete A, Peti-Peterdi J, Szabó AJ. Calcineurin-inhibition Results in Upregulation of Local Renin and Subsequent Vascular Endothelial Growth Factor Production in Renal Collecting Ducts. *Transplantation*. 2016;100:325-333.
62. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994; 46: 1443–1458.
63. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giralt S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:571-5.
64. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611–623.
65. Ito M, Hirabayashi N, Uno Y, Nakayama A, Asai J. Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. *Hum Pathol* 1991; 22: 1225–1231.
66. Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B, Wendycz-Domalewska D, Ryczan R, Gorczyńska E, Kałwak K, Woźniak M. Hematuria due to adenoviral infection in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010;42:3729-34.
67. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1202-1211.
68. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*, 1997; 30: 621-631.
69. Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, Fineman R, Haddad N, Okasha D, Henig I, Leiba R, Rowe JM, Ofran Y. Adult Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Renal Pathology is the Best Predictor of Response to Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:975-981.
70. Rao PS. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 45: 780-785
71. Cho YH, Kang SH, Kim Y. De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Kidney Res Clin Pract*. 2013;32:121.
72. Higo S, Shimizu A, Masuda Y. Acute graft-versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation. *PLoS One*.;2014;9
73. Zeiser R, Teshima T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood* 2021; 138:2165-2172.

74. Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2005; 105: 4200-4206
75. Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol*; . 2008;21:101-17.
76. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annual Review of Immunology*, 2007; 25: 139-170.
77. Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol*.2021;12 2021;
78. Martini GJ, Chen Y, De Filipp Z. Recent FDA Approvals in the Treatment of Graft-Versus-Host Disease; *Oncologist*. 2022;27:685-693.
79. Sakoda K, Shibuya A, Suzuki H, Saito H, Nemoto T, Tabei K, Ando M. [Nephrotic syndrome in patients after successful myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical findings obtained from four transplanted patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2007;49:999-1006.

11. Opinia komisji bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

**ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa**

**e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl**

Warszawa, dnia 06 września 2021r.

AKBE/ 146 / 2021

Prof. dr hab. n.med. Jolanta Małyško
Klinika i Katedra Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych,
ul. Banacha 1A,02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 06 września 2021 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: „Funkcja nerek po przeszczepieniu komórek szpiku.”

Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

12. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

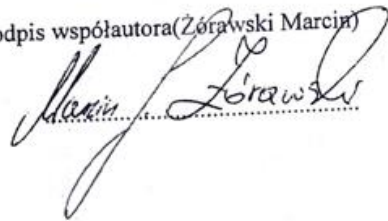
Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyško J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na pomocy w zestawieniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Żórawski Marcin)



Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyшко J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora Inga Drożak (Chomicka)

Inga Drożak

med. i n. o zdr.
Inga Drożak
lekarz
3163473

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyшко J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 4% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora(Grzegorz Władysław Basak)

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
prof. dr. hab. med. Grzegorz W. Basak

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyszko J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora(Agnieszka Tomaszewska)



dr n. med. Agnieszka Tomaszewska
specjalista chorób wewnętrznych
hepatologii i gastroenterologii
i transplantologii klinicznej
11 797 180

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

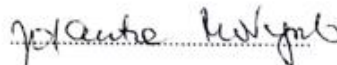
Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakułska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyżko J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 25% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji i krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Jolanta Małyżko)



Prof. dr hab. Jolanta Małyżko
specjalista nefrolog
nertensjolog, transplantolog kliniczny
choroby wewnętrzne
0305446

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, Małyszko J.; Increase Urinary Biomarkers of Kidney Injury in Patients After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant Reflect Kidney Damage Even in Normal Kidney Function. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1141-1144.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 55% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji, zebraniu materiału, opracowaniu danych, oraz przygotowaniu oryginalnego tekstu.

Podpis współautora (Małgorzata Kępska-Dzilińska)



.....
Lek. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
2702412

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Małyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1137-1140.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora(Agnieszka Tomaszewskaa)


dr n. med. Agnieszka Tomaszewska
specjalista chorób wewnętrznych
hematologii, immunologii
i transplantologii Klinicznej
1597180

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Małyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1137-1140.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 2% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora Inga Drożak (Chomic

Inga Drożak

dr hab. med. i n. o zdr.
Inga Drożak
lekarz
3163473

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Malyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1137-1140.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora(Grzegorz Władysław Basak)


KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
prof. dr. hab. med. Grzegorz W. Basak

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :
Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupnik E, Tomaszewska A, Basak GW,
Malyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell
Transplant. Transplant Proc. 2022 May;54(4):1137-1140.
wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 8% i polegał na współudziale w tworzeniu
koncepcji i współudziale w analizie i zestawieniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską
publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Ewa Karakulska-Prystupnik)

.....
dr n. med. Ewa Karakulska-Prystupnik
Specj. w dziedzinie hematologii i onkologii klinicznej
hemato.....

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

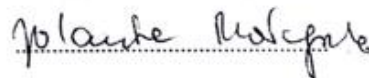
Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakuńska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak GW, Małyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1137-1140.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 25% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji i krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Jolanta Małyszko)



Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista I stopnia
Internistka, Internista, Kardiolożka
ChOROBY KREWINOGENNE
3365448

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji : Kępska-Dzilińska M, Chomicka I, Karakulska-Prystupik E, Tomaszewska A, Basak GW, Malyszko J.; Chronic Kidney Disease in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant.

Transplant Proc. 2022 May;54(4):1137-1140.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 55% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji, zebraniu materiału, opracowaniu danych, oraz przygotowaniu oryginalnego tekstu

Podpis współautora (Małgorzata Kępska-Dzilińska)


.....
Lek. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
2702412

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Zhymaila A, Malyszko J; KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION.; Wiad Lek. 2022;75:877-880.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Alena Zhymaila)

Alena Zhymaila
lek. med.
3642742



Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Zhymaila A, Małyszko J, KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION.;Wiad Lek. 2022;75:877-880.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 40% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji i krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Jolanta Małyszko)

Jolanta Małyszko

Prof. dr hab. Jolanta Małyszko,
specjalista chorób
wewnętrznych, hematolog, onkolog
choroby wewnętrzne
3365446

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Zhymaila A, Malyszko J; KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION.; Wiad Lek. 2022;75:877-880.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 55% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji, zebraniu materiału, opracowaniu danych, oraz przygotowaniu oryginalnego tekstu

Podpis współautora (Małgorzata Kępska-Dzilińska)



Lek. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
2702412

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiak E, Kaszyńska A, Basak GW, Małyszko J; The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation; Renal Failure 10.1080/0886022X.2023.2263581 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 5% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji i krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Aleksandra Kaszyńska)

Aleksandra Kaszyńska

Aleksandra Kaszyńska
specjalista
chorób wewnętrznych
570 00 24

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :

Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiak E, Kaszyńska A, Basak GW, Małyszko J; The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation; Renal Failure 10.1080/0886022X.2023.2263581 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10% i polegał na krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora(Grzegorz Władysław Basak)


KJEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii i
Transplantologii / Chorób Wewnętrznych
prof. dr. hab. med. Grzegorz W. Basak

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :
Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupik E, Kaszyńska A, Basak GW, Małyшко J; The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation ; Renal Failure 10.1080/0886022X.2023.2263581 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 15% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji i współudziale w analizie i zestawieniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzilińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Ewa Karakulska-Prystupik)

dr n. med. Ewa Karakulska-Prystupik
specj. hematologicznej
hematolog
ul. Koszykowa 42A, 00-628 Warszawa
tel. 22 638 11 11



Warszawa, 28.09.2023

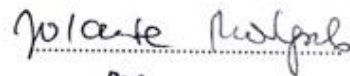
OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji :
Kępska-Dzielińska M, Karakulska-Prystupiak E, Kaszyńska A, Basak GW, Małyszko J, The
prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell
transplantation Renal Failure 2023 10.1080/0886022X.2023.2263581

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 25% i polegał na współudziale w tworzeniu
koncepcji i krytycznej analizie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Małgorzatę Kępską-Dzielińską
publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Podpis współautora (Jolanta Małyszko)



Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
hipertensjolog, transplantolog kliniczny
choroby wewnętrzne
3365446

Warszawa, 28.09.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji : Kępska-Dzilińska M, Karakulska-Prystupiak E, Kaszyńska A, Basak GW, Małyszko J; The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation; Renal Failure 10.1080/0886022X.2023.2263581 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynosi 50% i polegał na współudziale w tworzeniu koncepcji oraz przygotowaniu oryginalnego tekstu.

Podpis współautora (Małgorzata Kępska-Dzilińska)


.....
Lek. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
2702412