

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.

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 posoczną, 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.

chronicgraftversus 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 patogeneza 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 białczkamielomonocytowa, niedokrwistość aplastyczna i przewlekła białaczka limfocytowa, łącznie 29%) i w zależności od wieku (średni wiek pacjentów z ostrą białczką szpikową to 52 lata, chorych na chłoniaka - 46 lat). Dane analizowano retrospektywnie. U pacjentów przeszczepianych z powodu ostrej białczki 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 osady moczu, gdzie stwierdzono erytrocyturię u 11% pacjentów i/lub białkomocz u 12% pacjentów.

W kolejnej pracy retrospektywnej ocenialiśmy zależność między zaawansowaniem niewydolności nerek, 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. Zależności wzajemne korelacje pomiędzy konkretnymi biomarkerami takie jak wzajemne powiązanie semaforyny A2z 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.