



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

*„Nowe markery ostrego uszkodzenia nerek u dzieci  
poddanych allogenicznemu przeszczepieniu  
hematopoetycznych komórek macierzystych”*

Rozprawa doktorska - streszczenie

**lek. Monika Augustynowicz**

Promotorzy:

Prof. dr hab. n. med. Kinga Musiał

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

Wrocław 2022

## Streszczenie

Ostre uszkodzenie nerek jest częstym powikłaniem towarzyszącym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych w populacji pediatrycznej. W praktyce klinicznej ocena funkcji nerek bazuje na wartości stężenia kreatyniny w surowicy i wyliczonym na jej podstawie wskaźniku filtracji kłębuszkowej eGFR. Kreatynina jest jednak późnym markerem uszkodzenia, uwarunkowanym m.in. stopniem nawodnienia pacjenta czy jego masą mięśniową. Ponadto częstość rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek zależy od precyzyjnego zdefiniowania AKI na podstawie jednej z trzech obowiązujących klasyfikacji. Specyfika warunków towarzyszących transplantacji szpiku wymaga wczesnej diagnostyki ostrego uszkodzenia nerek, dlatego uzasadnionym wydaje się poszukiwanie nowych parametrów, umożliwiających wykrycie nieprawidłowości wcześniej niż pozwalają na to wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

Celem tej pracy była ocena wpływu zabiegu przeszczepienia komórek hematopoetycznych na funkcję nerek u dzieci, analiza częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek z uwzględnieniem różnic między pacjentami poddawanyymi temu zabiegowi ze wskazań onkologicznych lub innych, oraz poszukiwanie wczesnych markerów, umożliwiających postawienie rozpoznania przed spełnieniem klasycznych kryteriów AKI według skali pRIFLE. Zaplanowano retrospektywną analizę wartości eGFR u dzieci poddawanych alloHSCT, począwszy od wyjściowej oceny funkcji nerek przed zabiegiem, poprzez kontrolę po 24 godzinach, 1, 2, 3, 4, 8 tygodniach, 3 i 6 miesiącach po transplantacji. Badanie prospektywne uwzględniało ocenę uznanych markerów uszkodzenia nerek (KIM-1, cystatynę C), wzbogaconą o nowy parametr funkcji cewek nerkowych, klasterynę, nie analizowaną dotąd w populacji pacjentów po przeszczepieniu szpiku.

Do badania retrospektywnego włączono 135 dzieci poddanych allotransplantacji komórek hematopoetycznych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w latach 2016 - 2018. U 89 z nich zabieg wykonano ze wskazań onkologicznych, u 46 dzieci – z innych przyczyn.

Badaniem prospektywnym objęto 27 pacjentów poddanych procedurze allotransplantacji komórek hematopoetycznych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w 2019 roku. Grupę kontrolną stanowiło 18 dzieci diagnozowanych w Klinice Nefrologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego we

Wrocławiu z powodu podejrzenia monosymptomatycznego moczenia nocnego, z prawidłową funkcją nerek.

W obu grupach oceniano wielkość wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR i dokonywano klasyfikacji AKI przy użyciu kryteriów pRIFLE. W grupie prospektywnej dodatkowo oceniano w surowicy i moczu stężenia nowego potencjalnego markera uszkodzenia - klasteryny, w porównaniu do uznanych parametrów jak KIM-1 czy cystatyna C.

Ocena retrospektywna poszczególnych markerów rozpoczynała się przed zabiegiem i obejmowała okres do 6. miesiąca po transplantacji. Stężenia klasteryny, KIM-1 i cystatyny C były oceniane przed transplantacją, 24 godziny po zabiegu i w odstępach tygodniowych do 4. tygodnia po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

W analizie retrospektywnej hiperfiltrację stwierdzano już przed zabiegiem przeszczepienia szpiku, częściej u pacjentów onkologicznych niż u pacjentów nieonkologicznych. U wszystkich dzieci poddawanych allotransplantacji komórek hematopoetycznych wartości eGFR rosły znacząco w 1. dobie po zabiegu i wracały do wartości wyjściowych po 1-2 tygodniach. U pacjentów przeszczepionych ze wskazań onkologicznych obserwowano stopniowe obniżanie się wartości eGFR od 4. tygodnia do 6. miesiąca po alloHSCT. Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji, AKI według kryteriów pRIFLE rozpoznano u 54% dzieci. Najwyższe wskaźniki zapadalności dotyczyły okresu od 4 tygodni do 3 miesięcy po transplantacji. Poza pojedynczą obserwacją w 8. tygodniu po zabiegu, nie wykazano różnic w częstości występowania AKI między pacjentami onkologicznymi a nieonkologicznymi.

W badaniu prospektywnym wartości filtracji kłębuszkowej rosły tuż po zabiegu w obu grupach, a normalizowały się po 3 tygodniach. Przez cały czas obserwacji eGFR u dzieci przeszczepianych ze wskazań onkologicznych był znacząco wyższy niż w grupie nieonkologicznej. Przed zabiegiem stężenia klasteryny, cystatyny C i KIM-1 w surowicy były znacząco wyższe u dzieci poddawanych alloHSCT w porównaniu do grupy kontrolnej, a po zabiegu rosły systematycznie przez cały czas obserwacji.

Przed transplantacją stężenia klasteryny i KIM-1 w moczu były podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej, następnie rosły znacząco do 3. tygodnia po zabiegu i pozostawały podwyższone w 4. tygodniu obserwacji. Stężenie cystatyny C w moczu było podwyższone przed zabiegiem, ulegało dalszemu wzrostowi dopiero 2 tygodnie po zabiegu i nieznacznie obniżyło się 4 tygodnie po alloHSCT. Nie wykazano istotnych różnic między stężeniami badanych parametrów w grupach pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych.

Częstość występowania AKI u dzieci po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych jest niezależna od wskazań do transplantacji i rośnie z czasem, osiągając najwyższe wartości między 4. tygodniem a 3. miesiącem po zabiegu. Wysoki odsetek dzieci z wyjściową hiperfiltracją, ulegający dodatkowo zwiększeniu po alloHSCT, utrudnia adekwatną ocenę funkcji nerek zarówno przed zabiegiem, jak i we wczesnym okresie poprzyszczepowym. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej okazał się jedynym markerem przydatnym w dywersyfikacji pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych. Podwyższone w stosunku do grupy kontrolnej stężenia klasteryny, cystatyny C i KIM-1 w surowicy i moczu świadczą o subklinicznym uszkodzeniu nerek, obecnym u dzieci już przed alloHSCT i ulegającym nasileniu po zabiegu. Klasteryna w moczu może okazać się przydatnym markerem subklinicznego AKI, wyprzedzającym w czasie zmiany funkcji filtracyjnej nerek i umożliwiającym wczesne rozpoznanie dysfunkcji cewek nerkowych. Ocena funkcji nerek u dzieci poddawanych zabiegowi przeszczepienia komórek hematopoetycznych powinna obejmować analizę klasycznych parametrów filtracji kłębuszkowej, wzbogaconą o oznaczenia nowych markerów uszkodzenia.

## Summary

Hematopoietic stem cell transplantation in children is often complicated by acute kidney injury. Assessment of renal function in everyday practice is usually restricted to serum creatinine values and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate. However, serum creatinine concentration depends on hydration status or muscle mass and its elevation in response to damage appears relatively late. Moreover, estimation of AKI incidence relies on the precision of three available AKI classifications. Conditions under which HSCT is performed urge early diagnostics of AKI. Thus, search for new parameters of damage, anticipating serum creatinine rise and eGFR decrease, seems thoroughly justified.

The aim of this study was to analyze the impact of HSCT on kidney function in children, to assess the incidence of AKI in relation to various indications for the procedure (oncological versus nononcological), and to search for early markers, able to diagnose AKI before pRIFLE criteria are fulfilled. Retrospective analysis concentrated on the follow up of eGFR values in children undergoing alloHSCT, starting the day before the procedure, then continuing 24 hours, 1, 2, 3, 4, 8 weeks, 3 and 6 months after transplantation. Approved markers of kidney damage (KIM-1, cystatin C) were analyzed in a prospective way together with clusterin, a candidate parameter of tubular function, not tested in patients undergoing HSCT so far.

The data of 135 children undergoing allotransplantation in the Department of Bone Marrow Transplantation, Pediatric Oncology and Hematology in years 2016-2018 were analyzed retrospectively. 89 children have undergone alloHSCT due to oncological reasons, 46 patients following nononcological indications.

Prospective study concerned 27 children undergoing allotransplantation in the Department of Bone Marrow Transplantation, Pediatric Oncology and Hematology in 2019. 18 children with normal kidney function diagnosed for monosymptomatic nocturnal enuresis in the Department of Pediatric Nephrology served as controls.

eGFR was calculated in all patients, then AKI was diagnosed based on pRIFLE criteria. Additionally, prospective study was enriched with the assessment of serum and urine concentrations of clusterin, new potential damage marker, as well as approved parameters of kidney function, like KIM-1 or cystatin C.

Retrospective analysis of selected parameters started before allotransplantation and has lasted until the 6th month after the procedure. Concentrations of clusterin, KIM-1 and cystatin

C were analyzed prospectively before alloHSCT, 24 hours after transplantation and then on a weekly basis until the 4th week after the procedure.

Retrospective study revealed that hiperfiltration was a common finding even before transplantation and it affected oncological patients to a greater extent than the nononcological ones. All children demonstrated eGFR increase within first 24 hours following alloHSCT and return to pre-transplantation values within 1-2 weeks. Patients transplanted due to oncological reasons suffered from gradual eGFR decrease since the 4th week until the 6th month after alloHSCT.

During the 6-month observation AKI was diagnosed in 54% of children according to pRIFLE criteria. The highest incidence concerned the period between 4 weeks and 3 months. Except for a single observation after 8 weeks, there were no differences in AKI incidence between oncological and nononcological patients.

Prospective analysis revealed the rise of eGFR values just after alloHSCT in both oncological and nononcological patients, with subsequent normalization after 3 weeks. Throughout the whole observation period oncological children demonstrated higher values of eGFR than nononcological patients.

Serum concentrations of clusterin, cystatin C and KIM-1 were increased in transplanted children versus controls and kept rising systematically after the procedure.

Urine concentrations of clusterin and KIM-1 in transplanted children were higher than in controls already before transplantation. They rose significantly until the 3rd week and then remained stable until the 4th week. Cystatin C urine concentrations were high already before alloHSCT, further increased no sooner than after 2 weeks and slightly decreased in the 4th week after transplantation. None of these parameters could distinguish between oncological and nononcological patients.

AKI incidence in children after HSCT was independent of indications for transplantation and rose with time, gaining its maximal values between the 4th week and 3rd month of observation. High percentage of patients with initial hiperfiltration, increasing additionally after transplantation, affects adequate assessment of kidney function both before and after it. eGFR turned out the only marker useful in effective differentiation between oncological and nononcological patients. Increased serum and urine concentrations of clusterin, cystatin C and KIM-1 testify to subclinical kidney injury, present already before transplantation and aggravating after it. Clusterin in urine may prove its usefulness as a marker of subclinical AKI, anticipating eGFR change and enabling early diagnosis of tubular

dysfunction. Complex analysis of kidney function in children undergoing HSCT should contain evaluation of classical parameters of glomerular filtration, enhanced by new damage markers.