

lek. Aleksandra Kaszyńska

**Nowe biomarkery ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po
transplantacji**

**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-Prystupiuł

Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026 r.

Słowa kluczowe: przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych biomarkery, PENK, proenkefalina, RBP4, białko wiążące retinol-4, UMOD, uromodulina, DKK-3, białko Dickkopf-3, ostre uszkodzenie nerek, anemia

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), biomarkers, PENK, proenkefalin, RBP4, retinol binding protein-4, UMOD, uromodulin, DKK-3, Dickkopf-related protein 3, acute kidney injury (AKI), anemia

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

Pani prof. dr hab. n. med. Jolancie Małyszko

Pani dr n. med. Ewie Karakulskiej-Prystupiu

*Koleżankom i Kolegom z Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób
Wewnętrznych*

Mojej Rodzinie

Pracę dedykuję mojej Mamie

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/-26/2026/AM

Warszawa, 08.05.2026

Sz. Pani
Lek. Aleksandra Kaszyńska
Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI PANI ALEKSANDRY KASZYŃSKIEJ, WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

LP	OPIS	IF	MNISW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
1	Kaszyńska A, Kępska-Dzielińska M, Karakulska-Prystupiak E, Perkowska-Ptasieńska A, Małyszko J. Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCt - a case study and review of the literature. <i>Journal of Nephrology</i> . 2025;38(9):2983-2989. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa, opis przypadku</i>	2,600	100	Q2
2	Kaszyńska A, Kępska-Dzielińska M, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak G, Żórawski M, Jakubowska Z, Małyszko J. Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2025;26(8):1-14. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	4,900	140	Q1
3	Kaszyńska A, Kępska-Dzielińska M, Karakulska-Prystupiak E, Wojtaszek E, Basak G, Nazarewski S, Gałązka Z, Małyszko J. Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients. <i>Transplantation Proceedings</i> . 2024;56(4):961-964. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,800	40	Q4
4	Kaszyńska A [korespondencyjny], Kępska-Dzielińska M, Drożdżak J, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak G, Żórawski M, Małyszko J. One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Transplantation Proceedings</i> . 2024;56(4):904-906. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,800	40	Q4
Łącznie:		9,100	320	-

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
biblioteka.wum.edu.pl

tel.: 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

Wykaz publikacji całokształtu dorobku publikacyjnego



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja 2026/AM

Warszawa, 08.05.2026

Sz. Pani
Lek. Aleksandra Kaszyńska
Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁOKSZTAŁTU DOROBKU PUBLIKACYJNEGO PANI ALEKSANDRY KASZYŃSKIEJ, W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

LP	OPIS	IF	MNISW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
1. Artykuły opublikowane w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych ujętych w aktualnym wykazie MNISW [1].				
1	Wojtaszek E, Kwiatkowska-Stawiarczyk M, Sobieszczańska-Malek M, Głogowski T, Kaszyńska A, Markowski M, Małyško S, Małyško J. Heart Failure—Focus on Kidney Replacement Therapy: Why, When, and How? International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(6):1-25. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa</i>	4,900	140	Q1
2	Kaszyńska A, Kępska-Dziłińska M, Karakulska-Prystupiók E, Perkowska-Ptasńska A, Małyško J. Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature. Journal of Nephrology. 2025;38(9):2983-2989. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa, opis przypadku</i>	2,600	100	Q2
3	Kaszyńska A, Kępska-Dziłińska M, Karakulska-Prystupiók E, Tomaszewska A, Basak G, Żórawski M, Jakubowska Z, Małyško J. Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(8):1-14. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	4,900	140	Q1
4	Kaszyńska A, Kępska-Dziłińska M, Karakulska-Prystupiók E, Wojtaszek E, Basak G, Nazarewski S, Gałązka Z, Małyško J. Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients. Transplantation Proceedings. 2024;56(4):961-964. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,800	40	Q4

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
biblioteka.wum.edu.pl

tel.: 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

5	Kaszyńska A [korespondencyjny], Kępska-Dziłińska M, Drożak I, Karakulska-Prystupiak E, Tomaszewska A, Basak G, Żórawski M, Małyszko J. One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation Proceedings. 2024;56(4):904-906. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	0,800	40	Q4
6	Kępska-Dziłińska M, Karakulska-Prystupiak E, Kaszyńska A, Basak G, Małyszko J. The prevalence of anemia in people with chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation. Renal Failure. 2023;45(2):1-5. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	3,100	40	Q1
7	Kaszyńska A, Zielenka T, Życińska K. Kaszel u pacjenta z zapaleniem dróg żółciowych w przebiegu choroby Caroliego. Opis przypadku. Wiadomości Lekarskie. 2019;72(2):294-297. <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	20	-
8	Wajtryt O, Zielenka T, Kaszyńska A, Palkowski A, Życińska K. Zespół Kounisa - alergiczny zawał serca. Opis przypadku. Wiadomości Lekarskie. 2019;72(1):137-141. <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	20	-
9	Wajtryt O, Tomczak E, Zielenka T, Rusinowicz T, Kaszyńska A, Życińska K. Kompleksy Von Meyenburga – opis przypadku. Wiadomości Lekarskie. 2017;70(6 cz. 1):1137-1141. <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	11	-
łącznie:		17,100	551	-
II. Artykuły opublikowane przed 1.01.2019 r. w czasopiśmie MNISW z dnia 25.01.2017 r., o ile czasopiśmo uzyskało co najmniej 10 pkt.				
10	Lesiński J, Zielenka T, Kaszyńska A, Wajtryt O, Peplińska K, Życińska K, Wardym K. Clinical Manifestations of Huge Diaphragmatic Hernias. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1039:55-65. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,126	25	Q2
łącznie:		2,126	25	-
III. Pozostałe artykuły.				
łącznie:		-	-	-
łącznie (cz. I-III):		19,226	576	-
IV. Monografie naukowe/rozdziały w monografiach wydane przez wydawnictwa ujęte w wykazie MEIN [2] lub jednostki organizacyjne podmiotów, których wydawnictwa są ujęte w tym wykazie.				
-				
V. Pozostałe monografie lub rozdziały w monografiach.				
-				

VI. Patenty.

*

* Kwartył z roku publikacji, według Impact Factor.

[1]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz stanowi załącznik do komunikatu MNiSW z 5 stycznia 2024 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

[2]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz ogłoszony komunikatem MEiN z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe.

KIEROWNIK
Oddziału Informacji Naukowej

mgr Anna Ajdukiewicz-Tarkowska

Spis treści

1.	Wykaz skrótów	10
2.	Streszczenie	11
3.	Summary	14
4.	Wstęp.....	17
4.1.	Definicje i klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek	17
4.1.1.	Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po transplantacjach narządowych	19
4.1.2.	Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.....	20
4.2.	Biomarkery ostrego uszkodzenia nerek.....	21
4.2.1.	Charakterystyka wybranych biomarkerów	21
4.2.2.	Znaczenie biomarkerów w transplantologii	24
4.2.3.	Znaczenie biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu uszkodzeń nerek	24
4.3.	Niedokrwistość jako klasyczny biomarker uszkodzenia nerek u pacjentów transplantacyjnych.....	26
4.3.1.	Znaczenie niedokrwistości w stratyfikacji ryzyka i monitorowaniu pacjentów	26
4.4.	Znaczenie biopsji nerki u pacjentów po HSCT	27
4.5.	Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacyjny	28
5.	Założenia i cel pracy.....	29
6.	Prace tworzące cykl publikacji.....	30
6.1.	One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.....	30
6.2.	Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation	33
6.3.	Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients	46
6.4.	Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT – a case study and review of the literature	50
7.	Podsumowanie.....	57
8.	Wnioski	59
9.	Piśmiennictwo	60
10.	Opinia Komisji Bioetycznej	65
11.	Oświadczenia współautorów publikacji	66

1. Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie w j. angielskim	Rozwinięcie w j. polskim
ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>	inicjatywa na rzecz poprawy jakości dializoterapii
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>	ostre uszkodzenie nerek
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>	sieć ekspertów zajmująca się ujednoliceniem kryteriów AKI
allo-HSCT	<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	przeszczepienie allogenicznych macierzystych komórek. krwiotwórczych
CNI	<i>Calcineurin Inhibitors</i>	inhibitory kalcyneuryny
Cr	<i>Creatinine</i>	kreatynina
DKK3	<i>Dickkopf-related protein 3</i>	białko Dickkopf-3
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>	oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej
FSGS	<i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>	ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
Hb	<i>Hemoglobin</i>	hemoglobina
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>	międzynarodowa organizacja opracowująca wytyczne w nefrologii
KTx	<i>Kidney Transplantation</i>	przeszczepienie nerki
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>	lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii
OIT / ICU	<i>Intensive Care Unit</i>	Oddział Intensywnej Terapii
PChN / CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>	przewlekła choroba nerek
PENK	<i>Proenkephalin A</i>	proenkefalina A
RBP4	<i>Retinol-Binding Protein 4</i>	białko wiążące retinol 4
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage</i>	skala oceny ciężkości ostrej niewydolności nerek
UMOD	<i>Uromodulin</i>	uromodulina (białko Tamm-Horsfalla)

2. Streszczenie

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) oraz przewlekła choroba nerek (PChN) są częstymi i istotnymi klinicznie powikłaniami zabiegów przeszczepienia allogenicznego macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) oraz transplantacji narządów miękkich, w tym nerki. Dotychczasowa diagnostyka opiera się głównie na pomiarze stężenia kreatyniny i ocenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), co ogranicza możliwość wczesnego wykrywania uszkodzeń nerek.

Biomarkery molekularne są coraz częściej wskazywane jako obiecujące narzędzia w identyfikacji subklinicznych uszkodzeń nerek, prognozowaniu progresji choroby nerek oraz personalizacji leczenia pacjentów transplantacyjnych.

Celem niniejszej rozprawy była ocena przydatności wybranych biomarkerów — proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD), Dickkopf-3 (DKK3) oraz białka wiążącego retinol 4 w moczu (RBP4) — w wykrywaniu i monitorowaniu AKI i PChN u pacjentów po allo-HSCT.

Praca powstała na podstawie trzech oryginalnych publikacji oraz jednego opisu przypadku. Badania kliniczne objęły łącznie 80 pacjentów po allo-HSCT oraz grupę zdrowych ochotników i dotyczyły oceny wybranych biomarkerów moczowych uszkodzenia nerek oraz częstości współwystępowania anemii i PChN w badanych populacjach. Ostatnią publikacją był opis przypadku podkreślający znaczenie biopsji nerek jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego po transplantacji allogenicznego komórek krwiotwórczych.

W pracy oryginalnej „*One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*” oceniano stężenie RBP4 w moczu u pacjentów po allo-HSCT. Wyniki wykazały, że stężenie tego biomarkera uszkodzenia cewek nerkowych było wielokrotnie wyższe u pacjentów po allo-HSCT niż u zdrowych ochotników. Ponadto wartości RBP4 były istotnie wyższe u chorych z PChN w stadium 3 oraz korelowały dodatnio ze stężeniem kreatyniny i odwrotnie z eGFR. Wyniki te wskazują, że RBP4 może stanowić czuły marker wczesnego uszkodzenia cewek proksymalnych i umożliwiać identyfikację subklinicznych zaburzeń czynności nerek przed wystąpieniem jawnej niewydolności narządu.

W pracy oryginalnej „*Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation*” po raz pierwszy analizowano stężenia PENK, DKK3 oraz UMOD w moczu u pacjentów po alloHSCT i wykazano, że stężenie biomarkerów było istotnie wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. PENK wykazywała istotną ujemną korelację z eGFR, co potwierdza jej potencjalną wartość jako czułego markera pogarszającej się filtracji kłębuszkowej. Szczególnie istotne było stwierdzenie wyższych wartości PENK u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m², co sugeruje możliwość identyfikacji pacjentów zagrożonych progresją PChN jeszcze przed wystąpieniem wyraźnych zmian w klasycznych parametrach laboratoryjnych. Analiza stężeń DKK3 wykazała wprawdzie ich podwyższenie w grupie pacjentów po allo-HSCT, jednak nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy DKK3 a parametrami funkcji nerek. Wynik ten sugeruje ograniczoną przydatność tego biomarkera w ocenie stopnia uszkodzenia nerek w badanej populacji, pomimo jego udokumentowanej roli w procesach włóknienia śródmiąższowego. Podwyższone stężenia uromoduliny potwierdzają natomiast obecność zmian nerkowych u pacjentów po transplantacji, choć w przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku UMOD z eGFR ani stężeniem kreatyniny.

Kolejna praca oryginalna „*Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients*” poświęcona była ocenie częstości występowania niedokrwistości u pacjentów po transplantacjach. W grupie 156 chorych po HSCT niedokrwistość stwierdzono u 13% kobiet oraz 35% mężczyzn. Jednocześnie ponad połowa kobiet z niedokrwistością oraz 17% mężczyzn spełniała kryteria przewlekłej choroby nerek. Wykazano, że niedokrwistość stanowi niezależny czynnik ryzyka hospitalizacji oraz zgonu oraz koreluje z zaawansowaniem uszkodzenia nerek. Niedokrwistość jest ważnym, powszechnie znanym markerem zaawansowanego uszkodzenia nerek, nasza praca podkreśla jej znaczenie rokownicze u pacjentów po transplantacjach, zarówno komórek macierzystych, jak i narządów unaczynionych

Ostatnim elementem rozprawy jest opis przypadku *Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature* pacjentki po allo-HSCT z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (cGvHD), u której rozwinął się zespół nerczycowy w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS), prowadzący do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Przypadek ten ilustruje złożoność powikłań nefrologicznych po allo-HSCT oraz podkreśla kluczową rolę biopsji nerki w ustaleniu

rozpoznania, ocenie stopnia nieodwracalnego uszkodzenia mięszu i planowaniu dalszego postępowania terapeutycznego.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że tradycyjne wskaźniki czynności nerek, takie jak stężenie kreatyniny i wartość eGFR, mogą nie odzwierciedlać w pełni wczesnych etapów uszkodzenia nerek u pacjentów po przeszczepieniach allogenicznym komórkom krwi. Zastosowanie nowych biomarkerów w praktyce klinicznej, szczególnie PENK i RBP4, może przyczynić się do wcześniejszej diagnostyki nefropatii potransplantacyjnych i personalizacji terapii nefroprotektoryjnych.

W oparciu o uzyskane wyniki zaplanowano dalsze badania obejmujące ocenę nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w populacji pacjentów po transplantacjach narządowych.

3. Summary

Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Hematopoietic Stem Cell and Kidney Transplantation

Acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) are common and clinically significant complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and solid organ transplantation, including kidney transplantation. Current diagnostic approaches rely primarily on serum creatinine measurements and estimated glomerular filtration rate (eGFR), which limits the early detection of kidney injury. Molecular biomarkers are increasingly recognized as promising tools for identifying subclinical kidney damage, predicting CKD progression, and facilitating personalized management of transplant recipients.

The aim of this dissertation was to evaluate the usefulness of selected biomarkers—proenkephalin A (PENK), uromodulin (UMOD), Dickkopf-3 (DKK3), and urinary retinol-binding protein 4 (RBP4)—in the detection and monitoring of kidney injury and chronic kidney disease in patients following allo-HSCT.

The dissertation is based on three original research articles and one case report. The clinical studies included a total of 80 patients after allo-HSCT and a group of healthy volunteers. The studies focused on the evaluation of selected urinary biomarkers of kidney injury as well as the prevalence of anemia and CKD in the investigated populations. The final publication was a case report emphasizing the importance of kidney biopsy as a diagnostic and prognostic tool in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

In the original study entitled “*One Novel Urinary Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*”, urinary RBP4 concentrations were evaluated in patients following allo-HSCT. The results demonstrated that urinary RBP4 levels were significantly higher in transplant recipients than in healthy controls. Moreover, RBP4 concentrations were significantly elevated in patients with stage 3 CKD and showed a positive correlation with serum creatinine and a negative correlation with eGFR. These findings suggest that RBP4 may serve as a sensitive marker of early proximal tubular injury and facilitate the detection of subclinical kidney dysfunction before the development of overt renal failure.

In the original study “*Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation*”, urinary

concentrations of PENK, DKK3, and UMOD were analyzed for the first time in patients after allo-HSCT. The study demonstrated significantly higher concentrations of all three biomarkers in transplant recipients compared with healthy controls. PENK showed a significant inverse correlation with eGFR, supporting its potential role as a sensitive marker of declining glomerular filtration. Particularly noteworthy was the observation of higher PENK levels in patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m², suggesting its ability to identify individuals at risk of CKD progression before conventional laboratory abnormalities become apparent. Although DKK3 concentrations were elevated in the allo-HSCT group, no significant associations were observed between DKK3 and kidney function parameters, indicating limited utility of this biomarker in assessing renal impairment in this population despite its established role in renal fibrosis. Elevated urinary uromodulin levels further confirmed the presence of kidney injury in transplant recipients; however, no significant correlations were found between UMOD and either eGFR or serum creatinine.

The third original article, *“Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients”*, evaluated the prevalence of anemia in transplant recipients. Among 156 patients after HSCT, anemia was diagnosed in 13% of women and 35% of men. Furthermore, more than half of the women with anemia and 17% of the men fulfilled the diagnostic criteria for CKD. The study demonstrated a significant association between anemia and impaired kidney function. As anemia is a well-established marker of advanced kidney disease, our findings further highlight its prognostic importance in patients following both hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation.

The final component of the dissertation is a case report entitled *“Kidney Failure in the Course of Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient After Allo-HSCT—A Case Study and Review of the Literature”*. The report describes a patient with chronic graft-versus-host disease (cGvHD) who developed nephrotic syndrome secondary to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), ultimately progressing to end-stage kidney disease requiring renal replacement therapy. This case illustrates the complexity of nephrological complications following allo-HSCT and underscores the crucial role of kidney biopsy in establishing the diagnosis, assessing the extent of irreversible renal damage, and guiding therapeutic decision-making.

In conclusion, the findings of this dissertation indicate that traditional markers of kidney function, such as serum creatinine and eGFR, may not adequately reflect the early stages of

kidney injury in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The implementation of novel biomarkers in clinical practice, particularly PENK and RBP4, may contribute to earlier diagnosis of post-transplant nephropathy and support the personalization of nephroprotective strategies. Based on these results, further studies have been planned to evaluate additional biomarkers of acute kidney injury in transplant populations.

4. Wstęp

4.1. Definicje i klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek

Ostre uszkodzenie nerek jest zespołem klinicznym o zróżnicowanej etiologii, którego rozpoznanie i stopniowanie ulegało istotnym zmianom na przestrzeni ostatnich dwóch dekad.

Pierwszą szeroko przyjętą klasyfikacją była skala RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*), zaproponowana w 2004 roku przez Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Oparto ją na względnych zmianach stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanego przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz na godzinowej diurezie w przeliczeniu na masę ciała, wyróżniając trzy stopnie ciężkości i dwie kategorie niewydolności nerek [1].

W 2007 roku Acute Kidney Injury Network (AKIN) zmodyfikowało kryteria RIFLE, wprowadzając m.in. kryterium bezwzględnego wzrostu stężenia kreatyniny o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) w ciągu 48 godzin oraz zdefiniowało stadia AKI w krótszym przedziale czasowym [2].

Obecnie standardem diagnostycznym jest klasyfikacja KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), która ujednoliciła wcześniejsze definicje i jest rekomendowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach naukowych. Zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 roku, AKI rozpoznaje się w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) w ciągu 48 godzin, wzrost stężenia kreatyniny $\geq 1,5$ -krotnie w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 7 dni lub diureza $< 0,5$ ml/kg/godzinę przez co najmniej 6 godzin [3,4].

Klasyfikacja KDIGO wyróżnia trzy stadia AKI: stadium 1 obejmuje wzrost kreatyniny 1,5–1,9-krotny lub $\geq 0,3$ mg/dl oraz diurezę $< 0,5$ ml/kg/godz. przez 6–12 godzin; stadium 2 definiuje wzrost kreatyniny 2,0–2,9-krotny lub diurezę $< 0,5$ ml/kg/godz. przez ≥ 12 godzin; stadium 3 obejmuje wzrost kreatyniny ≥ 3 -krotny, stężenie $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$), konieczność leczenia nerkozastępczego lub diurezę $< 0,3$ ml/kg/godz. przez ≥ 24 godziny bądź anurię ≥ 12 godzin [3].

Skale RIFLE, AKIN i KDIGO są stosowane w ocenie nasilenia AKI w badaniach naukowych i praktyce klinicznej, a klasyfikacja KDIGO jest obecnie najczęściej rekomendowanym narzędziem oceny ryzyka i prognozowania powikłań. Skale przedstawiono w tabelach 1–3.

Tabela 1. Klasyfikacja ciężkości ostrego uszkodzenia nerek wg KDIGO 2012

Stopień	Stężenie kreatyniny w surowicy	Diureza
1	wzrost 1,5–1,9 -krotny w stosunku do stężenia wyjściowego lub o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	$<0,5$ ml/kg mc./h przez 6–12 h
2	wzrost 2,0–2,9 -krotny w stosunku do stężenia wyjściowego	$<0,5$ ml/kg mc./h przez ≥ 12 h
3	wzrost 3 -krotny w stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatyninemia $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego	$<0,3$ ml/kg mc./h przez ≥ 24 h lub bezmocz przez ≥ 12 h

Tabela 2. Kryteria RIFLE

Stopień	Stężenie kreatyniny w surowicy	Diureza
R – ryzyko	Cr $\uparrow$ 1,5-krotność wartości wyjściowej, GFR $\downarrow$ 25%	$<0,5$ ml/kg/h przez 6 godzin
I – uszkodzenie	Cr $\uparrow$ 2-krotność wartości wyjściowej, GFR $\downarrow$ 50%	$<0,5$ ml/kg/h przez 12 godzin
F – niewydolność	Cr $\uparrow$ 3-krotność wartości wyjściowej, GFR $\downarrow$ 75%, Cr $\geq 4,0$	$<0,5$ ml/kg/h przez 12 godzin
L – utrata czynności	Utrata funkcji nerek trwająca ponad 4 tygodnie, wymagająca dializoterapii	
E- schyłkowa niewydolność nerek	Utrata funkcji nerek trwająca ponad 3 miesiące	

Tabela 3. Klasyfikacja ciężkości ostrego uszkodzenia nerek wg AKIN 2007

Stopień	Stężenie kreatyniny w surowicy	Diureza
1	Wzrost stężenia $>0,3\text{mg/dl}$ lub 150-200% (1,5-2x) w stosunku do stężenia wyjściowego	$<0,5\text{ ml/kg mc./h}$ przez 6–12 h
2	Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 200-300% (2-3x) w stosunku do stężenia wyjściowego	$<0,5\text{ ml/kg mc./h}$ przez 12 - 24 h
3	Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 300% (3x) w stosunku do stężenia wyjściowego lub wzrost stężenia kreatyniny o $0,5\text{ mg/dl}$ lub kreatyninemia $\geq 4,0\text{ mg/dl}$ ($\geq 353,6\text{ }\mu\text{mol/l}$) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego	$<0,3\text{ ml/kg mc./h}$ przez $\geq 24\text{ h}$ lub bezmocz przez $\geq 12\text{ h}$

W związku z wieloma definicjami zarówno samego rozpoznania jak i różnymi kwalifikacjami zaawansowania choroby obserwujemy w literaturze rozbieżności dotyczące częstości zachorowania na AKI oraz rokowania związanego ze stopniem ciężkości choroby.

4.1.1. Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po transplantacjach narządowych

Ostre uszkodzenie nerek jest jednym z najpoważniejszych powikłań po transplantacjach narządów miękkich, takich jak wątroba, serce czy płuca. Częstość występowania AKI po transplantacji wątroby sięga nawet 40–50%, a u 7–10% pacjentów wymagane jest leczenie nerkozastępcze [5,6]. Po transplantacjach serca odsetek AKI wynosi około 30–35%, a w grupie pacjentów pediatrycznych przekracza 60% [7,8]. Obecność AKI istotnie zwiększa śmiertelność wewnątrzszpitalną, wydłuża czas hospitalizacji i stanowi czynnik ryzyka przewlekłej choroby nerek, niewydolności przeszczepionego narządu oraz rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [9].

Wysoka częstość AKI w tej grupie wynika z nakładania się wielu czynników ryzyka, takich jak niestabilność hemodynamiczna w trakcie zabiegu, wydłużony czas niedokrwienia narządu, zakażenia, powikłania okołoperacyjne oraz nefrotoksyczne działanie leków immunosupresyjnych (takrolimus, cyklosporyna, inhibitory mTOR) i cytotoksycznych [10,11].

4.1.2. Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Ostre uszkodzenie nerek jest częstym zjawiskiem, występującym średnio u 55% pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych. Ciężkie AKI III stopnia występuje u ponad 8% biorców [12].

AKI u pacjentów po HSCT (zarówno allogenicznym, jak i autologicznym) występuje głównie w ciągu pierwszych 30 dni po zabiegu [13,47]. Wśród przyczyn należy wymienić wiele czynników, w tym związane z chorobą podstawową, zastosowanym schematem kondycjonowania, zakażeniami (zwłaszcza uogólnione; posocznice), nefrotoksycznością zastosowanej terapii (cytostatyków, leków immunosupresyjnych), mikroangiopatią zakrzepową lub zespołem lizy guza [13]. Choroby nerek mogą także stanowić atypową manifestację choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease, GvHD) [15].

Ostre uszkodzenie nerek jest poważnym powikłaniem, które predysponuje do nawrotów choroby podstawowej, może prowadzić do przewlekłej choroby nerek i schyłkowej niewydolności nerek wymagającej rozpoczęcia terapii zastępczej nerek, a także może skutkować zwiększoną liczbą hospitalizacji i wyższą śmiertelnością [16]. Rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego i osteodystrofii [17,18].

Wykazano, że pacjenci, którzy przeszli ciężkie ostre uszkodzenie nerek wymagające terapii nerkozastępczej, są narażeni na zwiększone ryzyko nawrotu AKI [19].

Prowadzone są badania nad profilaktyką, wczesnym wykrywaniem i wczesnym leczeniem AKI w celu zapobiegania rozwojowi krótko- i długoterminowych powikłań. Badania potwierdziły, że poprawa czynności nerek w ciągu 48 do 72 godzin od wystąpienia AKI wiąże się z lepszymi wynikami długoterminowymi w porównaniu z ostrym uszkodzeniem nerek trwającym dłużej niż 72 godziny [20].

4.2. Biomarkery ostrego uszkodzenia nerek

4.2.1. Charakterystyka wybranych biomarkerów

W ostatnich latach coraz częściej podważa się przydatność oznaczania stężenia kreatyniny jako głównego wskaźnika diagnostycznego ostrego uszkodzenia nerek [21]. Kreatynina wzrasta powoli, a jej poziom osiąga istotne wartości klinicznie dopiero po około 24 godzinach od wystąpienia uszkodzenia [22]. Takie opóźnienie rozpoznania ogranicza możliwość szybkiego wdrożenia odpowiedniego leczenia i zwiększa ryzyko powikłań. W związku z tym intensywnie prowadzone są badania nad nowymi biomarkerami, które pozwalają na wcześniejsze i bardziej precyzyjne wykrywanie AKI oraz przewidywanie dalszego przebiegu choroby [23,24].

Biomarkery definiuje się jako cząsteczki biologiczne obecne we krwi lub moczu, które odzwierciedlają uszkodzenie określonych struktur nerek lub zaburzenia ich funkcji.

Poniżej scharakteryzowano wybrane biomarkery (patrz tabela 4) o dużym potencjale diagnostycznym i prognostycznym, które poddaliśmy naszej ocenie w przedstawionych pracach.

Tabela 4. Biomarkery AKI i PChN w transplantologii

Biomarker	Źródło biologiczne	Mechanizm /lokalizacja uszkodzenia	Kluczowe zastosowania kliniczne	Czas wzrostu względem kreatyniny	
RBP4	Białko transportowe wit. A, filtracja kłębuszkowa, reabsorpcja w cewkach bliższych	Wzrost w moczu przy uszkodzeniu cewek bliższych	Bardzo wczesny marker uszkodzenia cewek, wrażliwy na nefrotoksyczność leków	Wzrost kilkanaście godzin przed kreatyniną	[27,28]
PENK	Peptyd prekursor enkefalin, stabilny we krwi	Wskaźnik GFR niezależny od masy mięśniowej	Marker filtracji, stabilny niezależnie od masy mięśniowej	Wzrost kilkanaście godzin przed kreatyniną	[24,30]
DKK3	Glikoproteina, wydzielana przez komórki cewek w stresie	Aktywacja szlaku Wnt/ β -kateniny, procesy włóknienia	Marker włóknienia i ryzyka progresji PChN	Zwiększenie przed przewlekłymi zmianami GFR	[25,34]
UMOD	Białko wydzielane przez cewki dalsze i pętlę Henlego	Marker liczby czynnych nefronów, uszkodzenia przewlekłe	Niskie wartości korelują z utratą nefronów i gorszym rokowaniem	Spadek przed utratą GFR	[26]

4.2.1.1. RBP4 (białko wiążące retinol 4)

RBP4 jest niewielkim białkiem transportującym witaminę A (retinol), syntetyzowanym głównie w wątrobie i wydzielanym do krwiobiegu. W warunkach prawidłowych swobodnie filtruje się w kłębuszkach nerkowych i ulega niemal całkowitej reabsorpcji w cewkach bliższych. Uszkodzenie komórek tych struktur skutkuje zwiększonym wydalaniem RBP4 z moczem, co czyni go czułym markerem wczesnych zmian cewkowych, wyprzedzającym

wzrost stężenia kreatyniny [25]. Oznaczenie RBP4 jest również przydatne do monitorowania nefrotoksyczności leków stosowanych w chemioterapii oraz immunosupresji po transplantacji [27,28].

4.2.1.2. DKK3 (*białko Dickkopf-3.*)

DKK3 to glikoproteina zaangażowana w regulację szlaku Wnt/ β -kateniny, odgrywająca istotną rolę w procesach stresu komórkowego, apoptozy i przebudowy tkanek. Wydzielana jest przez komórki cewek nerkowych w odpowiedzi na uszkodzenie lub przewlekły stan zapalny. Podwyższone stężenie DKK3 w moczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem włóknienia miąższu nerek oraz progresji przewlekłej choroby nerek. DKK3 może być użyteczna zarówno w diagnostyce AKI, jak i w ocenie długofalowych następstw uszkodzenia nerek [25,34].

4.2.1.3. PENK (*proenkefalina*)

Proenkefalina jest stabilnym peptydem prekursorowym enkefalin, który pełni funkcję neuroprzekaźnika w układzie opioidowym. Jej stężenie w surowicy odzwierciedla szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR) i jest mniej zależne od masy mięśniowej, wieku czy stanu odżywienia pacjenta niż kreatynina [31]. PENK pozwala na wczesne wykrycie nawet niewielkiego spadku GFR, co czyni ją szczególnie użyteczną w intensywnej terapii i stanach krytycznych [24,30]. Ze względu na stabilność i powtarzalność pomiaru, proenkefalina jest jednym z najbardziej obiecujących biomarkerów do oceny czynności nerek w stanach nagłych.

4.2.1.4. UMOD (*uromodulina*)

Uromodulina, znana również jako białko Tamm-Horsfalla, jest najobficiej występującym białkiem wydzielanym do moczu przez zdrowe nerki. Produkowana jest w komórkach cewek dalszych i grubym ramieniu wstępującym pętli Henlego [26]. Jej stężenie odzwierciedla integralność oraz liczbę czynnych nefronów. Obniżone stężenie UMOD może wskazywać na utratę czynnego miąższu lub uszkodzenie cewek, natomiast wzrost poziomu białka może być związany ze stresem komórkowym. UMOD jest obecnie traktowana jako marker wykrywający wczesne, subkliniczne zmiany nerkowe oraz czynnik prognostyczny progresji PChN.

Każdy z opisanych biomarkerów dostarcza informacji o innym aspekcie funkcjonowania nerek – od uszkodzeń cewek bliższych (RBP4), przez procesy włóknienia (DKK3), po ocenę filtracji kłębuszkowej (PENK) i integralności nefronów (UMOD). Łączne wykorzystanie wymienionych biomarkerów może znacząco zwiększyć skuteczność diagnostyki i monitorowania chorób nerek, szczególnie u pacjentów po transplantacjach, u których ryzyko powikłań nerkowych jest wysokie [21,37].

4.2.2. Znaczenie biomarkerów w transplantologii

U pacjentów po przeszczepieniach narządów miękkich oraz po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych ryzyko powikłań nerkowych jest szczególnie wysokie. Intensywne kondycjonowanie przed allo-HSCT zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek oraz przewlekłej choroby [14,47] a stosowane leki immunosupresyjne (inhibitory kalcyneuryny, inhibitory mTOR) są nefrotoksyczne [34,35].

4.2.3. Znaczenie biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu uszkodzeń nerek

Biomarkery, którym poświęca się w ostatnich latach wiele uwagi stwarzają szanse na istotne udoskonalenie diagnostyki oraz stratyfikacji ryzyka u pacjentów po przeszczepieniach narządów i komórek krwiotwórczych.

Wykorzystanie RBP4 i PENK pozwala na wczesne wykrycie subklinicznych uszkodzeń cewek nerkowych lub spadku filtracji kłębuszkowej, zanim dojdzie do istotnego wzrostu stężenia kreatyniny [23,24,26]. Biomarkery te mogą być szczególnie przydatne w grupach wysokiego ryzyka, np. u pacjentów leczonych intensywną immunosupresją czy chemioterapią.

Wysokie stężenie DKK3 związane z procesami włóknienia oraz niskie stężenia UMOD wskazują na utratę czynnych nefronów i wiążą się z gorszym rokowaniem. Wykorzystanie DKK3 i UMOD umożliwia prognozowanie progresji przewlekłej choroby nerek, co miałoby szczególne znaczenie u biorców przeszczepów nerki i wątroby [25,26,34]].

Panele biomarkerów umożliwiają również monitorowanie nefrotoksyczności leczenia, szczególnie w odniesieniu do toksycznych efektów inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna) i chemioterapeutyków stosowanych u pacjentów po allo-HSCT [37,38]. Jednoczesne zastosowanie markerów strukturalnych (np. RBP4, NGAL, DKK3) i funkcjonalnych (np. PENK, cystatyna C) pozwala na różnicowanie typów uszkodzeń nerek (hemodynamiczne vs. strukturalne), i stwarza szansę na precyzyjny dobór terapii i lepszą ocenę ryzyka powikłań [39,40].

W tabeli 5 podano przykładowe obszary kliniczne, w których możemy zastosować wybrane biomarkery w diagnostyce i monitorowaniu uszkodzeń nerek u pacjentów po transplantacjach.

Tabela 5. Kliniczne zastosowanie biomarkerów w diagnostyce uszkodzenia nerek

Obszar kliniczny	Biomarkery	Znaczenie kliniczne	
Wczesne wykrycie AKI	RBP4, PENK	Umożliwiają identyfikację uszkodzenia cewek proksymalnych lub spadku GFR na etapie subklinicznym, przed wzrostem kreatyniny	[23,25, 26]
Prognozowanie progresji PChN	DKK3 (wysokie stężenie), UMOD (niskie stężenie)	Korelują z aktywnością włóknienia, utratą czynnych nefronów i gorszym rokowaniem, zwłaszcza u biorców przeszczepów	[27, 28, 36]
Monitorowanie nefrotoksyczności leczenia	Markery uszkodzenia cewkowego (RBP4, NGAL), PENK	Pozwalają na wczesne wykrycie toksyczności leków immunosupresyjnych (takrolimus, cyklosporyna) i chemioterapii po allo-HSCT	[37,38]
Różnicowanie typów uszkodzeń nerek	Markery strukturalne: RBP4, NGAL, DKK3; Markery funkcjonalne: PENK, cystatyna C	Panel markerów umożliwia rozróżnienie uszkodzeń hemodynamicznych od strukturalnych, wspiera dobór leczenia i stratyfikację ryzyka	[39,40]

Wczesne wykrycie uszkodzenia nerek u chorych po alloHSCT ma kluczowe znaczenie, gdyż pozwala wdrożyć działania nefroprotektcyjne, zmodyfikować schematy leczenia oraz zmniejszyć ryzyko przejścia w przewlekłą chorobę nerek, co mogłoby istotnie poprawić rokowanie i jakość życia pacjentów [24]. Przedstawione powyżej biomarkery: PENK, RBP4, DKK3 i UMOD mają potencjał, by stać się integralnym elementem diagnostyki pacjentów po transplantacjach, wypełniając lukę wynikającą z ograniczeń tradycyjnych markerów, takich jak kreatynina czy diureza [41,42].

4.3. Niedokrwistość jako klasyczny biomarker uszkodzenia nerek u pacjentów transplantacyjnych

Niedokrwistość jest jednym z najczęściej występujących powikłań przewlekłej choroby nerek i stanowi od dawna uznany biomarker pogorszenia funkcji nerek. Jej występowanie jest związane z obniżoną produkcją erytropoetyny, a także zaburzeniami metabolizmu żelaza, przewlekłym stanem zapalnym i działaniem leków immunosupresyjnych [43,44]. W przeciwieństwie do nowych biomarkerów molekularnych, niedokrwistość jest wskaźnikiem późniejszej fazy uszkodzenia narządu — jej obecność odzwierciedla trwałe upośledzenie funkcji nerek i spadek rezerwy czynnych nefronów.

Badania epidemiologiczne wykazują, że niedokrwistość rozwija się u ponad 50% pacjentów z zaawansowaną PChN i jest niezależnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji, pogorszenia funkcji sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności [43,44]. W populacji pacjentów po transplantacji narządów mięszkowych oraz po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) niedokrwistość jest częstym i złożonym powikłaniem, wynikającym z połączenia uszkodzeń nerek, działania leków immunosupresyjnych (m.in. inhibitorów kalcyneuryny, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu), chemioterapii i radioterapii stosowanych w okresie przygotowawczym oraz powikłań infekcyjnych i immunologicznych [14,34].

4.3.1. Znaczenie niedokrwistości w stratyfikacji ryzyka i monitorowaniu pacjentów

Niedokrwistość odgrywa istotną rolę jako biomarker prognostyczny:

- po przeszczepieniu nerki jej obecność wiąże się z gorszym przeżyciem przeszczepu i wyższą śmiertelnością pacjentów [45,46];
- po allo-HSCT niedokrwistość może wskazywać na powikłania wielonarządowe oraz toksyczność stosowanego leczenia [41,42].

Morfologia krwi obwodowej w praktyce klinicznej pozostaje podstawowym elementem rutynowego monitorowania po transplantacjach. Każde rozpoznanie niedokrwistości powinno prowadzić do dalszej diagnostyki, obejmującej możliwe uszkodzenie nerek.

4.4. Znaczenie biopsji nerki u pacjentów po HSCT

Biopsja nerki pozostaje kluczowym narzędziem diagnostycznym w ocenie powikłań nefrologicznych po allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych [13,49]. U pacjentów po tym rodzaju procedury często obserwuje się złożone uszkodzenia nerek — od ostrego uszkodzenia, poprzez przewlekłą chorobę nerek, aż po zespół nerczycowy [13]. W wielu przypadkach ich etiologia pozostaje niejasna, a obraz kliniczny nie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie. Biopsja nerki umożliwia nie tylko różnicowanie poszczególnych jednostek chorobowych, ale także określenie zaawansowania uszkodzenia, co ma zasadnicze znaczenie prognostyczne i terapeutyczne [49].

Znaczenie biopsji nerki u pacjentów po HSCT nie ogranicza się jedynie do potwierdzenia rozpoznania. Wynik badania histopatologicznego często ukierunkowuje dalsze postępowanie — od decyzji o kontynuacji leczenia immunosupresyjnego, poprzez wdrożenie terapii biologicznych, aż po przygotowanie chorego do transplantacji nerki [49,50]. Ważnym elementem badania histopatologicznego jest również ocena „potencjału naprawczego”, w tym identyfikacja stopnia stwardnienia kłębuszków oraz włóknienia śródmiąższu, co pozwala uniknąć stosowania agresywnej immunosupresji w sytuacjach, gdy zmiany strukturalne są już nieodwracalne. Co więcej, analiza materiału bioptatowego dostarcza informacji na temat mechanizmów patofizjologicznych uszkodzenia nerek w tej szczególnej populacji, co może przyczyniać się do identyfikacji nowych biomarkerów chorób nerek [49,50].

Biopsja nerki pozostaje złotym standardem w ocenie nefropatii po HSCT, umożliwiając nie tylko precyzyjne rozpoznanie, ale także ocenę rokowania i dobór optymalnej terapii. Włączenie biopsji do standardowych procedur diagnostycznych w tej grupie chorych wydaje się ważne dla poprawy wyników leczenia i jakości życia pacjentów

4.5. Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacyjny

Publikacje wchodzące w skład rozprawy tworzą spójny cykl prac poświęconych diagnostyce i ocenie powikłań nefrologicznych u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Wspólnym elementem wszystkich badań jest ocena czynności nerek oraz poszukiwanie metod umożliwiających wcześniejsze wykrywanie uszkodzenia nerek i identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem przewlekłej choroby nerek. Poszczególne publikacje przedstawiają problem z różnych perspektyw — od oceny nowych biomarkerów uszkodzenia nerek, poprzez analizę klinicznych następstw pogorszenia funkcji nerek w postaci niedokrwistości, aż po znaczenie biopsji nerki w diagnostyce zaawansowanych nefropatii potransplantacyjnych.

Osiągnięcie naukowe przedstawione w rozprawie stanowi wkład w rozwój diagnostyki nefrologicznych powikłań transplantacji komórek krwiotwórczych. Dotychczas liczba badań oceniających nowe biomarkery uszkodzenia nerek w populacji pacjentów po allo-HSCT była ograniczona. Przedstawione badania należą do nielicznych opracowań analizujących jednocześnie proenkefalinę A, uromodulinę, Dickkopf-3 oraz białko wiążące retinol 4 u pacjentów po allo-HSCT. Uzyskane wyniki poszerzają wiedzę na temat wczesnej diagnostyki uszkodzenia nerek oraz mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem biomarkerów molekularnych w monitorowaniu pacjentów po transplantacji.

5. Założenia i cel pracy

Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek, w szczególności proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD), Dickkopf-3 (DKK3) oraz białka wiążącego retinol 4 (RBP4), w populacji pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Szczególną uwagę poświęcono możliwości wykorzystania tych biomarkerów we wczesnym wykrywaniu subklinicznego uszkodzenia nerek, identyfikacji pacjentów zagrożonych rozwojem przewlekłej choroby nerek oraz ocenie ich potencjalnej przydatności w monitorowaniu powikłań nefrologicznych po transplantacji.

Prace tworzące cykl publikacji obejmowały w szczególności:

1. ocenę stężenia białka wiążącego retinol 4 (RBP4) w moczu jako markera uszkodzenia cewek nerkowych oraz analizę jego związku z występowaniem przewlekłej choroby nerek i parametrami funkcji nerek u pacjentów po allo-HSCT;
2. ocenę stężeń moczowych proenkefaliny A (PENK), uromoduliny (UMOD) oraz Dickkopf-3 (DKK3) u pacjentów po allo-HSCT oraz analizę zależności pomiędzy stężeniami badanych biomarkerów a parametrami funkcji nerek, w tym stężeniem kreatyniny i wartością szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR);
3. analizę częstości współwystępowania niedokrwistości i przewlekłej choroby nerek u pacjentów po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych oraz ocenę związku pomiędzy niedokrwistością a stopniem upośledzenia funkcji nerek;
4. przedstawienie przypadku zaawansowanego uszkodzenia nerek w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS) u pacjentki po allo-HSCT oraz ocenę znaczenia biopsji nerki jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego w nefropatiach potransplantacyjnych.

Uzyskane wyniki pozwoliły na ocenę przydatności nowych biomarkerów w diagnostyce uszkodzenia nerek po allo-HSCT oraz poszerzenie wiedzy na temat nefrologicznych powikłań transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

6. Prace tworzące cykl publikacji

6.1. One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation



One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Aleksandra Kaszyńska^{a,*}, Małgorzata Kępska-Dziłińska^a, Inga Drożak^a, Ewa Karakulska-Prystupiak^b, Agnieszka Tomaszewska^b, Grzegorz Władysław Basak^b, Marcin Żórawski^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, Białystok, Poland

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation could be complicated by acute kidney injury and chronic kidney disease. It may be due to either previous chemotherapy or exposure to a variety of nephrotoxic drug or other causes. The aim of the study was to assess biomarkers of kidney injury in patients at least 3 months after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) under ambulatory care of the Hematology, Transplantation and Internal Medicine Department. We studied 80 prevalent patients after allogeneic HSCT and 32 healthy volunteers to obtain normal ranges of biomarkers. In this cross-sectional study we assessed retinol-binding protein 4 (RBP4), a biomarker of kidney injury in urine using commercially available assays. It was significantly higher in patients after HSCT when compared to healthy volunteers. When we divided patients according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.72 m²), we found that the concentration of RBP4 was significantly higher in 23 patients with chronic kidney disease stage 3 compared to patients with estimated glomerular filtration (eGFR) over 60 mL/min/1.72 m². In univariate correlations RBP4 was positively related to serum creatinine ($r = 0.34$, $P < .01$) and inversely to eGFR ($r = -0.20$, $P < .05$). Patients after allogeneic HSCT despite normal or near normal kidney function show evidence of kidney injury.

A LLOGENEIC hematopoietic cell transplantation is the main and effective therapy for many hematological diseases [1]. However, it should be remembered that it may cause early and late complications. Renal dysfunction is one of them [2]. Acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications associated with HSCT, with an incidence of 21% to 73% [3], and depends on many factors, including the underlying disease and the method of conditioning.

The risk factors of AKI are graft versus host disease (GVHD), use of nephrotoxic medications, sepsis, hepatic sinusoidal obstruction syndrome, tumor lysis syndrome, thrombotic microangiopathy and bone marrow infusion toxicity [4].

This is a serious complication because it increases mortality and the risk of developing chronic kidney disease (CKD), and in some cases leads to end stage renal disease [5].

Due to the above, research is increasingly being conducted to prevent AKI and early implementation of treatment to prevent the development of short term complications long term. Studies have confirmed that improvement in kidney function within 48

to 72 hours is associated with better long term outcomes compared to patients with acute kidney injury lasting longer than 72 hours [6].

At present serum creatinine (sCr) is the reference standard for AKI diagnosis, but lacks sensitivity, and may be delayed in response to injury [7]. Therefore, we are looking for new markers of kidney injury.

THE AIM

In this cross sectional study we assessed retinol binding protein 4 (RBP4), a biomarker of kidney injury in urine using commercially available assays.

*Address correspondence to Aleksandra Kaszyńska, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. E-mail: aleksandra.kaszyńska@wum.edu.pl

0041-1345/20
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.04.013>

© 2024 Elsevier Inc. All rights reserved.
230 Park Avenue, New York, NY 10169

Table 1. Some Clinical and Biochemical Parameters in HSCT Recipients

	Control Group	HSCT
Age (y)	49 ± 10	48 ± 14
Time after transplantation (months)	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/1.72 m ²)	96.9 ± 13.0	73.5 ± 23.5**
RBP (ng/mL)	5.76 (0.362; 14.32)	133.15 (0.344; 413.5)***
Erythrocyturia (%)	0	11
Leukocyturia (%)	0	6.25

* $p < 0.05$.** $p < 0.01$.*** $p < 0.001$.

METHODS

We studied 80 prevalent patients after allogeneic HSCT and 32 healthy volunteers to obtain normal ranges of biomarkers. We studied patients under ambulatory care of the Hematology, Transplantation and Internal Medicine Department at least 3 months after HSCT. Clinical and biochemical parameters are presented in Table 1. For this study, we assessed retinol binding protein 4 (RBP4), a biomarker of kidney injury in urine using commercially available assays.

RESULTS

The RBP4 in urine was significantly higher in patients after HSCT when compared to healthy volunteers. When we divided patients according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.72 m²), we found that concentration of RBP4 was significantly higher in 23 patients with CKD stage 3 compared to patients with eGFR over 60 mL/min/1.72 m². In univariate correlations, RBP4 was

positively related to serum creatinine ($r = 0.34$, $P < .01$) and inversely to eGFR ($r = -0.20$, $P < .05$) (Fig. 1).

DISCUSSION

Acute kidney injury is an important multifactorial disease with high mortality and numerous complications. It is important to quickly identify patients at risk of this complication and quickly implement appropriate treatment [8]. One of the new biomarkers of AKI is the RBP4 protein in urine.

Retinol binding protein 4 is a small (~21 kDa) plasma protein, first identified and described by Masamitsu Kanai in 1968 [9]. It is an adipokine secreted by various tissues that store retinoids, mainly the liver (approximately 20%). RBP4 is a principal transporter of all trans retinol (vitamin A alcohol) [10]. This low molecular weight protein is easily filtered by the glomerulus and reabsorbed for the most part in proximal tubules. It has been proposed as the best indicator of tubular dysfunction, as a



Figure 1. Correlation between serum creatinine and RBP4.

minor reduction in tubular function may lead to increased RBP4 excretion [11]. RBP4 presents in urine at extremely high concentrations and undergoes the most intense extraction (>104 fold above "normal range") when the proximal tubules fail to reabsorb low molecular weight proteins. It is a sensitive indicator of proximal tubular damage. RBP4 may be an indicator of proximal tubule damage occurring in many pathologies and diseases such as primary glomerular disease, AKI, DM2, renal cell carcinoma (RCC), CKD, Fanconi syndrome [10].

Gonzalez-Calero et al. [11] found that the RBP4 and KNG1 proteins are identified as the main responders to AKI and showed that patients have a significant increase in urinary RBP4 after the onset of AKI, and that monitoring of RBP4 has a positive role in the evaluation of the condition and prognosis of patients with AKI. Zufen Yeng et al. [7] examined the concentration of RBP4 in serum and also confirmed a positive correlation between its concentration and post-traumatic AKI and disease severity.

Our study looked at patients after allo HSCT and showed that RBP4 in urine was significantly higher in patients after HSCT when compared to healthy volunteers and we found that concentration of RBP4 was significantly higher in 23 patients with CKD stage 3 compared to patients with eGFR over 60 mL/min/1.72 m². The importance of new urinary biomarkers such as RBP4 in renal injury after HSCT should be emphasized. This provides hope for rapid and effective assessment of kidney damage after HSCT and avoidance of the development of CKD.

To our knowledge, this is the first such study in patients after bone marrow transplantation. However, these are not the first studies in transplantology. In 2003, Hosaka et al. [12] showed that uRBP4 might facilitate the identification of renal transplant patients at higher risk of developing graft dysfunction in the first year after surgery. Hee Jung Jeon et al. [13] evaluated the association of urinary RBP4 with renal function and progression of renal function in kidney transplant recipients (KTRs). Urinary RBP4 levels are associated with renal function and might be used to predict rapid renal function decline in KTRs.

It seems that RBP4 is an important and sensitive marker of kidney injury, it requires further research to be able to introduce it into clinical practice.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

REFERENCES

- [1] Saddadi F, Alidadi 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] 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.
- [3] Deger SM, Erten Y, Suyani E, Aki SZ, Uluşal Okyay G, Pasaoğlu OT, et al. Early diagnostic markers for detection of acute kidney injury in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2020;18(1):98-105.
- [4] Krishnappa V, Gupta M, Manu G, Kwatra S, Owusu OT, Raina R. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: a review. *Int J Nephrol* 2016;2016:5163789. doi: 10.1155/2016/5163789.
- [5] 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(2):289-97. doi: 10.2215/CJN.08580719.
- [6] Coca SG, King Jr 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(9):926-33. doi: 10.1038/ki.2010.259.
- [7] Ye Z, Liu H, Zhao B, Fu H, Li Y, Chen L. Correlation and diagnostic value of serum Cys-C, RBP4, and NGAL with the condition of patients with traumatic acute kidney injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:4990941. doi: 10.1155/2021/4990941.
- [8] Kępska-Dziłłowska M, Chomiczka I, Karakulska-Prystupnik E, Tomaszewska A, Basak GW, Żórawski M, et al. Increase urinary biomarkers of kidney injury in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant reflect kidney damage even in normal kidney function. *Transplant Proc* 2022;54(4):1141-4.
- [9] Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968;47:2025-44.
- [10] Rutajczyk K, Konieczny A, Czekaj A, Piotrowski P, Piutowski M, Krakowska K, Kowal P, et al. The clinical significance of urinary retinol-binding protein 4: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(16):9878. doi: 10.3390/ijerph19169878.
- [11] Gonzalez-Calero L, Martin-Lorenzo M, Ramos-Barron A, Ruiz-Criado J, Maroto AS, Ortiz A, et al. Urinary Kininogen-1 and retinol binding protein-4 respond to acute kidney injury: predictors of patient prognosis? *Sci Rep* 2016;6:19667. doi: 10.1038/srep19667.
- [12] Hosaka B, Park SI, Felipe CR, Garcia RG, Machado PG, Pereira AB, et al. Predictive value of urinary retinol binding protein for graft dysfunction after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(4):1341-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.03.038.
- [13] Jeon HJ, Shin DH, Oh J, Kee YK, Park JY, Ko K, et al. Urinary retinol-binding protein 4 is associated with renal function and rapid renal function decline in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2022;54(2):362-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.10.028.

6.2. Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Article

Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Aleksandra Kaszyńska ¹, Małgorzata Kępska-Dzilińska ¹, Ewa Karakulska-Prystupiak ², Agnieszka Tomaszewska ², Grzegorz Władysław Basak ², Marcin Żórawski ³, Zuzanna Jakubowska ¹ and Jolanta Małyszko ^{1,*}

¹ Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland; ola.kaszyńska@gmail.com (A.K.); malgorzata.kepska@gmail.com (M.K.D.); zuzanna.jakubowska@wum.edu.pl (Z.J.)

² Department of Hematology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland; ewa.prystupiak@wum.edu.pl (E.K.P.); agnieszka.tomaszewska@wum.edu.pl (A.T.); grzegorz.basak@wum.edu.pl (G.W.B.)

³ Department of Clinical Medicine, Medical University, Szpitalna 37, 15-254 Białystok, Poland; mzorawski@wp.pl

* Correspondence: jomal@poczta.onet.pl



Academic Editors: Peter Hamar and Ligia Petrica

Received: 15 February 2025

Revised: 23 March 2025

Accepted: 9 April 2025

Published: 10 April 2025

Citation: Kaszyńska, A.; Kępska-Dzilińska, M.; Karakulska-Prystupiak, E.; Tomaszewska, A.; Basak, G.W.; Żórawski, M.; Jakubowska, Z.; Małyszko, J. Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 3581. <https://doi.org/10.3390/ijms26083581>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Kidney injury encompasses a broad spectrum of structural and functional abnormalities, directly associated with stem cell transplantation. Acute kidney injury and chronic kidney disease represent perilous complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with an elevated risk of mortality and progression to end-stage renal disease. The early detection of these complications is, therefore, paramount, and research is increasingly focused on the identification of novel biomarkers of kidney damage. Recently, proenkephalin (PENK), a monomeric peptide that is freely filtered by the glomerulus and thus reflects glomerular filtration very well, has been shown to be an additional useful predictor of the occurrence of acute kidney injury and heart failure. Dickkopf-3 (DKK3) is a glycoprotein secreted by the renal tubular epithelium in response to stress and has been implicated in the development of interstitial fibrosis. It has therefore been evaluated primarily as a marker of fibrosis in chronic kidney disease (CKD), but may also help predict the development of acute kidney injury. Uromodulin is regarded as a renal marker. Previous studies have examined the potential of PENK, DKK-3 and uromodulin as a biomarker in individuals with preserved renal function. However, the urinary levels of PENK, DKK-3 and uromodulin in patients following HSCT have not yet been established. The objective of the present study was to assess urinary PENK, DKK-3, and uromodulin concentrations in patients who had been under ambulatory care of the Hematology, Transplantation and Internal Medicine Department for a minimum of three months following HSCT, and to investigate their correlations with kidney function, as reflected by serum creatinine and eGFR. The study population comprised 80 patients who had undergone allogeneic HSCT for various reasons, primarily hematological malignancies such as acute leukemias and lymphomas. In addition, 32 healthy volunteers were included in order to establish normal ranges for the biomarkers of interest. Urine concentrations of proenkephalin, DKK-3, and uromodulin were evaluated using a commercially available sandwich ELISA immunoassay. Demographic and clinical data were retrieved from the patients' records. Statistical analyses were conducted using XLSTAT 2022 (Lumivero, Denver, CO, USA) and STATISTICA v13.0 (StatSoft, Tulsa, OH, USA). The results showed that PENK and DKK-3 levels were significantly higher in patients after HSCT compared to healthy volunteers. Furthermore, when patients were divided according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.72 m²), it was found that the concentration of PENK and DKK-3 were significantly higher in

23 patients with CKD stage 3 relative to patients with eGFR over 60 mL min^{1.72} m². In univariate correlations, PENK demonstrated an inverse relationship with eGFR ($r = -0.21$, $p < 0.05$), while DKK-3 exhibited no significant correlation with creatinine or eGFR. Patients following allogeneic HSCT, despite having normal or near-normal kidney function, exhibited evidence of kidney injury. However, further research is necessary to ascertain the clinical utility of the novel biomarker.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation; acute kidney injury; biomarkers; chronic kidney disease

1. Introduction

In 1957, E. Donnella Thomas performed the world's first successful transplantation of hematopoietic stem cells [1]. Since then, the procedure has been systematically improved and has now become a common life-saving method. Currently, approximately 60,000 bone marrow transplants are performed worldwide each year for hematological diseases [2].

The bone marrow transplant procedure involves the infusion of healthy bone marrow stem cells and immune cells to replace diseased cells and cure malignant tumors or hematological disorders. The procedure is preceded by conditioning, i.e., intensive chemotherapy or chemoradiotherapy [3,4]. Three types of conditioning are used: myeloablative (MA) conditioning, reduced-intensity conditioning (RIC), and nonmyeloablative (NMA). The goal of myeloablative conditioning is to completely destroy the recipient's bone marrow, with the intention of destroying the diseases developing in the bone marrow. Myeloablation is achieved in the case of acute myeloid leukemias, usually with busulfan and cyclosporine, which have established efficacy. Unfortunately, the cost of this therapy is significant toxicity, which is why competitive non-myeloablative strategies and techniques are sought. In the non-myeloablative procedure, lower doses of cytostatics are used, which are tolerated by older patients and those with comorbidities, and the final effect of the engraftment is achieved thanks to appropriately applied immunosuppression. Bone marrow transplants can be distinguished: autologous—in which case the stem cells are collected directly from the recipient, and allogeneic—which means that the cells are collected from another person [5]. Stem cells are currently most often collected from peripheral blood by apheresis. During the apheresis procedure, stem cells mobilized after the administration of granulocyte growth factor are collected. Transplantation of cells collected from peripheral blood is associated with faster reconstitution and a lower percentage of graft rejection [6]. In certain cases (e.g., non-cancerous conditions), stem cells are collected directly from the donor's bone marrow because transplantation of such cells is associated with a lower rate of graft-versus-host disease (GVHD) [7].

Thanks to modern treatment, the survival rate of patients after HSCT has increased significantly, but they are at risk of numerous complications. Kidney injury directly associated with stem cell transplantation includes a wide range of structural and functional abnormalities and is associated with increased morbidity and mortality. 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.

Acute kidney injury (AKI) occurs commonly after stem cell transplant, affecting 10–73% of patients [8]. The risk of AKI after HSCT depends upon the type of transplantation and conditioning regimen. Transplantation procedures affect both epidemiology and kidney function outcomes. High dose chemotherapy together with total body irradiation

In the recent studies Dickkopf3 protein-Dkk3 was suggested to serve as the clinical biomarker of renal damage and a prognostic biomarker for estimating the CKD risk progression. Urinary Dkk3 was an indicator of tubular injury and predictor of both short-term glomerular filtration rate (GFR) loss as well as the long-term CKD progression, independent from albuminuria or the underlying cause of CKD in humans [19–21]. It was also demonstrated that elevated urinary Dkk3 level was associated with an increased risk for AKI and CKD following cardiac surgery [20,21].

The predominant protein in urine of healthy people is uromodulin, also known as Tamm-Horsfall protein [22]. However, many studies in recent years have shown that both urinary and serum uromodulin correlate with renal function, graft survival, cardiovascular disease, glucose metabolism and mortality from all causes. Serum uromodulin correlates with nephron mass, and is elevated in kidney transplant recipients in relation to initial graft function [23]. It was reported that serum uromodulin was more sensitive in detecting of early stages of CKD than serum creatinine, and cystatin C considered conventional markers [24,25]. It was also suggested that uromodulin could serve as early biomarker of fibrotic and atrophic renal injury [26].

The present study aimed to assess the presence of biomarkers of kidney injury in patients who have undergone allogeneic HSCT at least three months prior to demonstrate that patients who have received such a transplant, and who demonstrate normal or near-normal kidney function, exhibit indications of kidney injury. The potential causes of this injury may include comorbidities, prior chemotherapy, conditioning regimens, complement activation, calcineurin therapy following HSCT, or the administration of other nephrotoxic medications.

2. Results

PENK was significantly higher in patients after HSCT when compared to healthy volunteers (Figure 1). In addition, CKD was present in 29% of the patients after HSCT (23 out of 80). When we divided patients according to kidney function (below and over 60 mL/min/1.72 m²), we found that concentration of PENK was significantly higher in 23 patients with CKD stage 3 relative to patients with eGFR over 60 mL/min/1.72 m². The level of DKK-3 was also significantly higher in patients after HSCT compared to healthy volunteers (Figure 2).

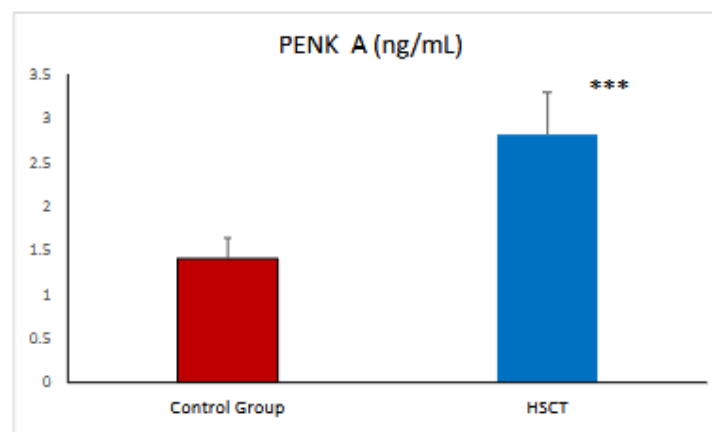


Figure 1. Proenkephalin A—PENK A in the control group and patients after HSCT—hematopoietic stem cell transplantation. Data given are means ± SD. *** $p < 0.001$.

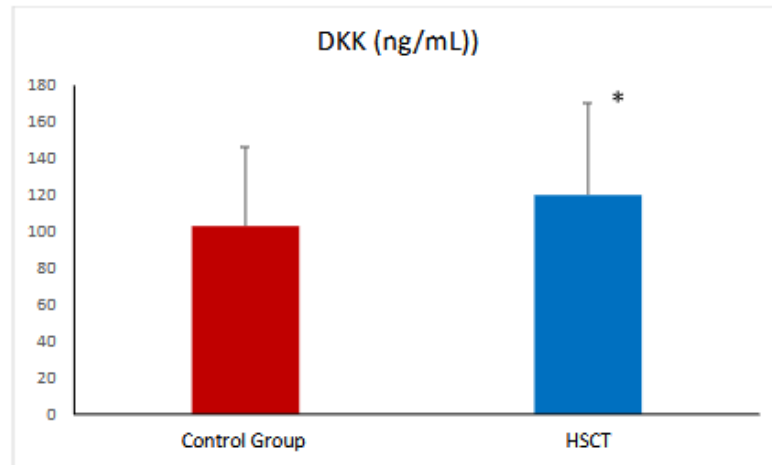


Figure 2. Dickkopf-3 (DKK-3) in the control group and patients after HSCT—hematopoietic stem cell transplantation. Data given are means $\pm$ SD. * $p < 0.05$.

The level of uromodulin was also significantly higher in patients after HSCT compared to healthy volunteers (Figure 3). In univariate correlations PENK was inversely related to eGFR ($r = -0.21$, $p < 0.05$) (Figure 4). No statistically significant correlations were found between DKK-3 and serum creatinine or eGFR. Uromodulin was also not significantly related to either serum creatinine or eGFR.

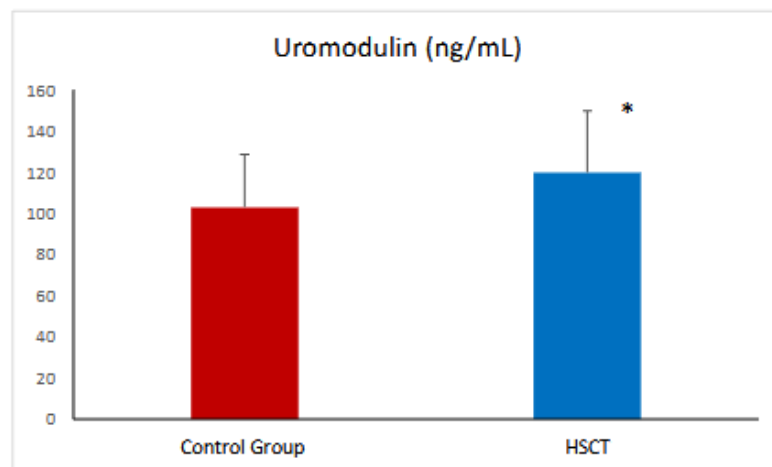


Figure 3. Uromodulin in the control group and patients after HSCT—hematopoietic stem cell transplantation. Data given are means $\pm$ SD. * $p < 0.05$.

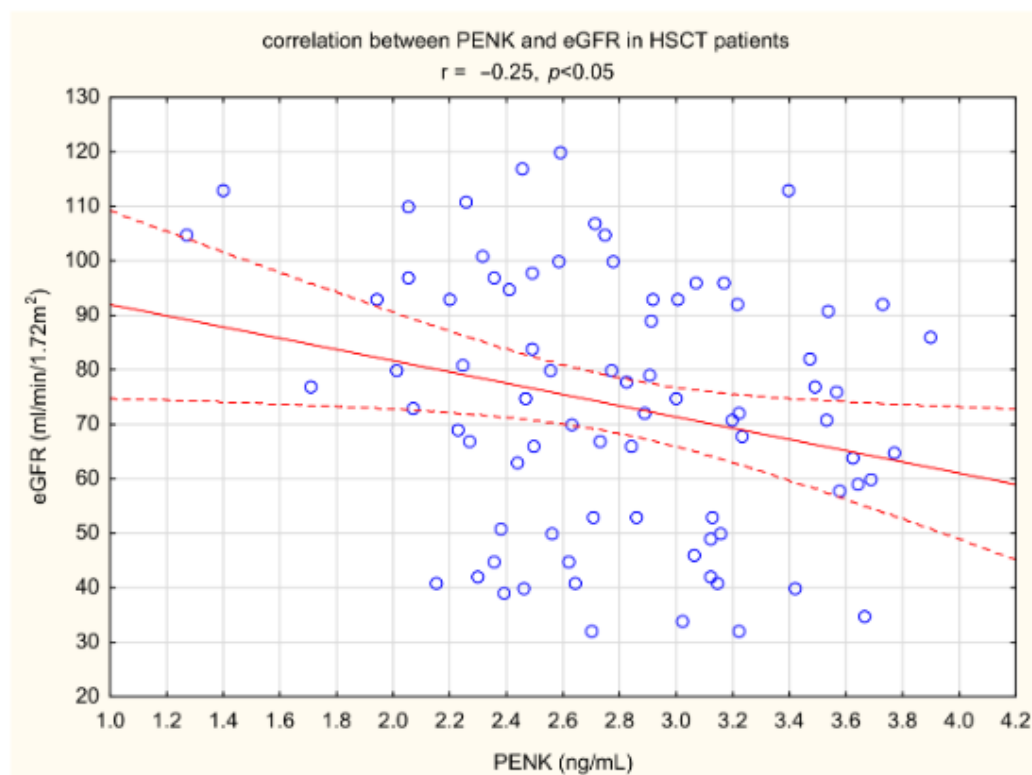


Figure 4. Correlation between PENK A (proenkephalin A) and estimated glomerular filtration rate—eGFR patients after HSCT—hematopoietic stem cell transplantation (shown with blue circles, solid line—mean, dashed lines—coefficient interval).

3. Discussion

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the most effective therapy for the treatment of a variety of hematological disorders, but is associated with a high risk of organ toxicity.

In recent years, the topic of kidney injury in patients after bone marrow transplantation has been discussed more and more often. Acute kidney injury predisposes to relapses of the underlying disease, may cause chronic kidney disease, end-stage renal failure requiring dialysis therapy. Thus, it may lead to an increased number of hospitalizations and mortality [26]. Diagnosis of acute kidney injury is associated with the risk of cardiovascular diseases, stroke, hypertension, osteodystrophy [27,28].

Due to the above, studies are increasingly being conducted to prevent AKI and early implementation of treatment to prevent the development of short- and long-term complications. Studies have confirmed that improvement in kidney function within 48 to 72 h is associated with better results in long-term follow-up, compared to patients with acute kidney injury lasting more than 72 h [29].

It should be emphasized that so far scientists have not defined complete or partial kidney regeneration after an episode of AKI in patients after HSCT [26,30]. In patients after HSCT, the incidence of AKI is approximately 55.1%, including severe stage III AKI in 8.3% [31]. It has been confirmed that patients who have had severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy have an increased risk of recurrence of AKI [31]. AKI in

patients after bone marrow transplantation (both allogeneic and autologous transplantation) occurs mainly in the first 30 days after the procedure. During this period, a higher risk of developing AKI has been confirmed due to toxicity associated with conditioning regimens, as well as the risk of developing sepsis and drug-induced kidney damage [32]. GVHD disease is also a risk factor for AKI, but it should be emphasized that this risk occurs more than 100 days after alloHSCT [8].

CKD is diagnosed in approximately 20% of patients six to twelve months after HSCT [10]. It should be emphasized that CKD after HSCT has a multifactorial etiology [10]. CKD is a serious long-term complication of HCT and is associated with a history of AKI [8]. Despite normal or near-normal renal function, there is evidence of renal injury after allogeneic HSCT, which may be due to comorbidity, previous chemotherapy, conditioning, complement activation, post-HSCT calcineurin therapy, other possible nephrotoxic drugs, and so on [8]. The greatest decrease in eGFR was observed within the first year after transplantation (eGFR decreased from 98 mL/min/1.73 m² to 78 mL/min/1.73 m² after 1 year). It is worth noting that decreased eGFR was associated with a higher risk of mortality, although the eGFR level was stable after the initial decrease [18]. Our cross-sectional study focused on PENK, a possible biomarker of renal injury, which was significantly higher in both subgroups of patients with eGFR below and above 60 mL/min/1.72 m². These results provide a deeper understanding of this disease and allow earlier detection of kidney damage. To our knowledge, this study is the first to highlight the importance of urinary biomarkers such as PENK A in post-HSCT kidney injury. PENK A has also been reported to reflect glomerular dysfunction in individuals with adequate and reduced filtration rates, as a predictive marker of CKD [18,33]. It was reported previously, that PENK correlated with measured GFR ($R^2 = 0.90$, $p < 0.0001$) significantly stronger relative to correlation between estimated GFR calculated using the MDRD formula ($p = 0.06$) and endogenous creatinine clearance ($p = 0.08$) [34].

Similar relationship was shown between PENK and GFR estimated using creatinine-based formula or CKD-EPI race free formula [35–37]. In kidney transplant recipients with steady renal state and 95 healthy kidney donors, PENK levels were inversely correlated with eGFR ($r_s = -0.80$, $p < 0.001$) [35]. As it was reported recently, PENK is increased in impaired kidney function [38]. It was also stressed that PENK reflected kidney function in patients with and without kidney disease, in critically ill patients independent of sex, age and inflammation [39–41].

In one of the recent studies on PENK A, Tichy et al. [42] performed a prospective, observational, single-center study on 61 patients undergoing cardiac surgery for a cardiopulmonary bypass. They investigated whether PENK A could guide successful liberation from continuous kidney replacement therapy. They measured PENK A at the time of diagnosis of AKI and at the initiation of and liberation from continuous kidney replacement therapy. In the studied group 20 patients had AKI requiring kidney replacement therapy. Then, they compared values of PENK A in the group liberated from kidney replacement therapy ($n = 11$) versus continuing kidney support. ($n = 9$) They found that PENK A levels in patients successfully liberated from kidney support were lower in comparison with PENK A levels in patients unsuccessfully liberated from continuous kidney replacement therapy. Moreover, in this group liberated from kidney support urinary output was significantly higher.

Tichy et al. [42] concluded that PENK A was an emerging renal biomarker that is promising for monitoring renal function and in additionally renal recovery. Similar data came from the multicenter study performed by van Groote et al. [43]. They showed that low PENK A was associated with an early and successful liberation from continuous kidney replacement therapy in a cohort of critically ill subjects. However, these observations came

from a post hoc analysis. Concerning PENK A levels in the study of Tichy et al. [42], they were similar like in other publications [16,43,44]. Bullen et al. [45] in a nested biracial cohort of 4400 participants among the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) in United States, searched for the association of PENK A with incident chronic kidney disease and other kidney outcomes. They found that PENK A was associated with CKD progression in incident albuminuria in non-diabetic patients, whereas no associations were found between incident CKD and PENK A.

Finally, we discussed the role of PENK in perioperative and intensive care setting, as an emerging biomarker, as well as in chronic kidney disease [46,47].

While most studies have been focused on investigating PENK A in individuals with AKI or CKD, PENK A levels and its determinants in patients after HSCT were not assessed. Since patients with CKD and AKI, commonly found after HSCT are susceptible to a rapid decline in kidney function requiring even dialysis treatment, further validation of the role of PENK A as an indicator of GFR is required in this setting. Assessment of PENK A may offer the hope of a quick and efficient assessment of renal damage after HSCT and avoiding the development of CKD. Shi et al. [48] published a systematic review and meta-analysis on biomarkers of persistent acute kidney injury in 2025. They screened 31 studies from 2356 studies from various databases including Medline, PubMed, Embase, and Cochrane and evaluated the diagnostic value of 7 biomarkers for persistent acute kidney injury i.e., urinary C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein-7 (TIMP-2 and IGFBP7), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), plasma cystatin C (pCysC), soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), proenkephalin (PENK A) and urinary dickkopf-3:urinary creatinine (uDKK3:uCr). They found that CCL14 had the best diagnostic efficacy. On the other hand, PENK A, uDKK3:uCr, and suPAR were not included in the meta-analysis due to a limited number of studies.

DKK3 as a stress-induced, renal tubular epithelial cell-derived, pro-fibrotic molecule. It is a glycoprotein, which is expressed in the proximal tubules, and that is increased in patients with declining eGFR compared to patients with stable disease [49]. Recently data suggest that urinary DKK3 is a sensitive indicator of ongoing tubular injury independent of eGFR and albuminuria [19,20,49]. In addition, it decreases in the period of time patients have stable disease [49]. DKK3 levels are correlated with serum creatinine and eGFR in patients with CKD [50], which makes it a promising marker to monitor progression of disease. Moreover, DKK-3 was tested in different settings, in particular in cardiac surgery and contrast media induced acute kidney injury, when time is kidney insult is known [51]. It was concluded that urinary DKK3 was an independent predictor of contrast-induced-AKI even in the absence of overt chronic kidney disease [52]. Moreover, preoperative urinary DKK3 is an independent predictor for postoperative AKI and for subsequent loss of kidney function [50]. It was suggested that DKK-3 may serve as a potential predictor for AKI [49] and increased urinary DKK3 levels identified patients at high risk for short-term CKD progression, regardless of the cause of kidney disease, baseline kidney function and albuminuria [50]. In addition, urinary DKK3 was also increased in 118 patients with biopsy proven diabetic nephropathy with normal kidney function ($\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) in cross-sectional study by González et al. [53]. Interstitial fibrosis on kidney biopsy correlated positively with DKK3, age, proteinuria, as well as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP). More interestingly, age, proteinuria, MCP-1, DKK3 and epidermal growth factor (EGF), when included in multivariate the model, predict interstitial fibrosis surface, accounting for 59% of the variability.

Singh et al. [54] in their review paper discussed performance of several AKI biomarkers, including PENK and DKK-3 in surgical settings as well as their application to guide patients' postoperative care. They described a variety of candidates potentially allowing the earlier identification of AKI and thereby allow timely intervention. According to them, presence of albuminuria, suPAR and DKK3 enhance the risk prediction of AKI in postoperative setting. Xing et al. [55] performed a systematic review and meta-analysis on the role of urinary DKK3 and prediction of AKI. They screened English databases (PubMed, Embase, Cochrane, and WOS) and Chinese databases (VIP, WanFang data, and China National Knowledge Internet) for this purpose. Finally, they included a total of 5 studies involving 2787 patients, 4 of them focused on contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) and the remaining one focused on AKI associated with cardiac surgery. They demonstrated that urine DKK3 had high diagnostic accuracy for AKI, however, due to small number of available studies for analysis, subgroup analysis was not performed. They advocated for large sample size clinical studies to validate these findings.

Uromodulin as an early biomarker of fibrotic and atrophic kidney damage [25], serum uromodulin could be a valuable tool for the early detection and monitoring of kidney-related pathologies. In the Cardiovascular Health Study, serum uromodulin was found to be more strongly associated with eGFR than was urinary uromodulin. In a separate small cohort of 112 healthy living donors, there was no correlation between serum uromodulin levels, measured glomerular filtration rate (mGFR) and eGFR, in contrast to findings in patients with CKD [56]. Low urinary uromodulin levels have been shown to predict the development of CKD over 9 to 10 years of follow-up [57], and the rapid decline in renal function in CKD patients leads to progression to end-stage renal disease within 1 year [58]. In two independent cohorts of the Framingham Heart Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study, which focused on the incidence of CKD, elevated urinary uromodulin concentrations preceded the onset of CKD [59,60].

In the recent study in the animal model of acute kidney injury Vonbrunn et al. [61] showed a transient rise in serum uromodulin in parallel with loss of uromodulin-positive cells. They suggested that it was due to a temporary release of uromodulin from destroyed tubular cells into the blood. They used the model of ischemia/reperfusion for AKI and model of uninephrectomy and 5/6 nephrectomy for CKD. They also concluded that rise in serum uromodulin appears not as a marker of chronic kidney failure, but also reflect acute loss of functional and cellular integrity of kidney epithelia in acute setting.

We fully recognize that our study is limited. Patients after hematopoietic stem cell transplantation represent a very heterogeneous group of patients and it is therefore likely that the results could have been influenced by a variety of confounding factors. The study was single-center. Therefore, the results may not be generalizable. Moreover, we acknowledge limitations related to external validity and data availability. We would like to stress that we evaluated patients at least 100 days after HSCT to exclude the effects of conditioning regimen, AKI or nephrotoxic drugs i.e., gentamicin, amikacin, vancomycin, amphotericin B, and foscarnet used in the early posttransplant period.

As data of our study on biomarkers after HSCT was accepted as the oral presentation during The Transplantation Congress in Istanbul, Türkiye 22–25 September 2024 and abstract was published in Transplantation [62]. During the oral presentation discussion was so vivid and fruitful that prompted us to share our results in a form of full paper.

4. Materials and Methods

A study was conducted on 80 prevalent patients (40 females) who underwent allogeneic HSCT treatment in our center between 1998 and 2020 due to hematological pathologies (acute myeloid leukemia, $n = 34$, acute lymphoblastic leukemia, $n = 18$, lymphoma

$n = 8$, other, i.e., myelodysplastic syndrome, $n = 5$, chronic myelomonocytic leukemia, $n = 4$, chronic lymphocytic leukemia, $n = 4$, aplastic anemia, $n = 3$, primary myelofibrosis, $n = 2$, AL amyloidosis, $n = 1$, Waldenstrom macroglobulinemia, $n = 1$) and a control group of 32 healthy volunteers (16 females) to obtain normal ranges for biomarkers. HSCT from a related donor was performed in 13 patients, while the remaining 67 patients underwent allogeneic HSCT. The clinical and biochemical data are presented below in Table 1. In the Table 2 some clinical and biochemical parameters in HSCT recipients in relation to CKD stage.

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

	Control Group	HSCT
Age (years)	49 ± 10	48 ± 14
Time after transplantation (months)	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/1.72 m ²)	96.9 ± 13.0	73.5 ± 23.5 **
Erythrocyturia (%)	0	11
Leukocyturia (%)	0	6.25

eGFR—estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI chronic kidney disease-epidemiological collaboration; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, NA—not available.

Table 2. Some clinical and biochemical parameters in HSCT recipients in relation to CKD stage.

	HSCT with eGFR > 60 (mL/min/1.72 m ²)	HSCT with eGFR < 60 (mL/min/1.72 m ²)
Age (years)	46 ± 10	50 ± 17
Time after transplantation (months)	87 ± 43	119 ± 52 *
Hemoglobin (g/dL)	13.01 ± 0.91	12.03 ± 1.01 *
Acute myeloid leukemia	27	7 **
Acute lymphocytic leukemia	10	8
Lymphoma	4	4
serum creatinine (mg/dL)	0.95 ± 0.21	1.55 ± 0.30 **
eGFR by CKD-EPI (mL/min/1.72 m ²)	85.28 ± 16.42	46.10 ± 7.80 **
Erythrocyturia (%)	0	11
Leukocyturia (%)	0	6.25
PENK A (ng/mL)	2.57 ± 0.43	2.90 ± 0.44 *
DKK-3 (ng/mL)	47.69 ± 13.25	49.15 ± 14.65
Uromodulin (ng/mL)	101.77 ± 28.12	119.70 ± 27.73 *

HSCT—hematopoietic stem cell transplantation; PENK A—proenkephalin A; DKK-3—dickkopf-3; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

CKD was defined according to KDIGO [63] as a set of abnormalities in the function or structure of the kidneys characterized by symptoms lasting for a period of three months or more, in which the glomerular filtration rate (GFR) is less than 60 mL/min/1.73 m² or greater, but with evidence of damage to the kidney structure. The main indicators of kidney damage are: albuminuria (presence of more than 30 mg of albumin in a 24-h urine collection or 30 mg/g of albumin in an isolated urine sample corrected for urine creatinine concentration), changes in imaging studies, hematuria, leukocyturia, histopathological changes found in kidney biopsy, status after kidney transplantation [63]. GFR was estimated using CKD-EPI formula based on creatinine [63].

The mean age of patients with acute leukemia was 48 years (including acute myeloid leukemia 52 years, acute lymphoblastic leukemia 38 years). The mean age of lymphoma patients was 46 years.

In this cross-sectional study PENK A, a biomarker of kidney injury in urine was evaluated using commercially available assay (Human Proenkephalin (PENK) ELISA

kit) from SunRedBio, Shanghai, China. Dkk3 level was assayed using Human Dickkopf 3 ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China, Cat. No. E2065Hu). Uromodulin was assessed using human uromodulin (THP/UMOD) ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China, (Catalogue No: E4743HU), according to the manufacturer's instructions.

5. Conclusions

HSCT become a cornerstone therapy for many patients with hematological diseases, however, it is associated with several adverse events including nephrotoxicity. The prevalence of CKD reaches almost 30% in this population. Specific biomarkers may be useful in further planning of the therapy, appropriate chemotherapy selection, as well as type of conditioning regimen and immunosuppressive protocol after stem cell transplantation. In patients after HSCT the early diagnosis of kidney failure is of utmost importance as it is associated with worse outcomes. Nephroprotective strategies are crucial to prevent development of CKD, a risk factor for increased morbidity and mortality.

Author Contributions: A.K., M.K.-D., E.K.-P., A.T., G.W.B., M.Ż., Z.J. and J.M. contributed to the conception and study design, data acquisition, analysis, data interpretation, and manuscript drafting and revised its final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The protocol for the study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (approval number KBE 150/2024).

Informed Consent Statement: All patients received detailed information regarding the study and researchers obtained written informed consent from every study participant. The research was compliant with the ethical guidelines of the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Thomas, E.D.; Lochte, H.L., Jr.; Lu, W.C.; Ferrebee, J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **1957**, *257*, 491–496. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Appelbaum, F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1472–1475. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. World Health Organization (WHO). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation HSCTx*; WHO: Geneva, Switzerland, 2018.
4. Bazinet, A.; Popradi, G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr. Oncol.* **2019**, *26*, 187–191. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Thomas, E.D.; Buckner, C.D.; Banaji, M.; Clift, R.A.; Fefer, A.; Flournoy, N.; Goodell, B.W.; Hickman, R.O.; Lerner, K.G.; Neiman, P.E.; et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* **1977**, *49*, 511–533. [\[CrossRef\]](#)
6. Gertz, M.A. Current status of stem cell mobilization. *Br. J. Haematol.* **2010**, *150*, 647–662. [\[CrossRef\]](#)
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*, 5074–5087. [\[CrossRef\]](#)
8. Renaghan, A.D.; Jaimes, E.A.; Malyszko, J.; Perazella, M.A.; Sprangers, B.; Rosner, M.H. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2020**, *15*, 289–297. [\[CrossRef\]](#)
9. Kepska-Dzilińska, M.; Zhymaila, A.; Malyszko, J. Kidney damage in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Wiad Lek* **2022**, *75 Pt 1*, 877–880. [\[CrossRef\]](#)
10. Saddadi, F.; Hakemi, M.; Najafi, I.; Moghadam, K.; Ghavamzadeh, A.; Jahani, M.; Ganji, M.; Amini, M.; Soleimani, T. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: Frequency, risk factors, and outcomes. *Transpl. Proc.* **2009**, *41*, 2895–2897. [\[CrossRef\]](#)

11. Bennett, M.; Dent, C.L.; 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Wen, Y.; Parikh, C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2021**, *58*, 354–368. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Schrezenmeier, E.V.; Barasch, J.; Budde, K.; Westhoff, T.; Schmidt-Ott, K.M. Biomarkers in acute kidney injury—Pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* **2017**, *219*, 554–572. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Endre, Z.H. Assessing renal recovery after acute kidney injury: Can biomarkers help? *Nephron* **2018**, *140*, 86–89. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Denning, G.M.; Ackermann, L.W.; Barna, T.J.; Armstrong, J.G.; Stoll, L.L.; Weintraub, N.L.; Dickson, E.W. Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides* **2008**, *29*, 83–92. [\[CrossRef\]](#)
16. Shah, K.S.; Taub, P.; Patel, M.; Rehfeldt, M.; Struck, J.; Clopton, P.; Mehta, R.L.; Maisel, A.S. Proenkephalin predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Clin. Nephrol.* **2015**, *83*, 29–35. [\[CrossRef\]](#)
17. Marino, R.; Struck, J.; Hartmann, O.; Maisel, A.S.; Rehfeldt, M.; Magrini, L.; Melander, O.; Bergmann, A.; Di Somma, S. Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department. *J. Nephrol.* **2015**, *28*, 717–724. [\[CrossRef\]](#)
18. Schulz, C.-A.; Christensson, A.; Ericson, U.; Almgren, P.; Hindy, G.; Nilsson, P.M.; Struck, J.; Bergmann, A.; Melander, O.; Orho-Melander, M. High level of fasting plasma proenkephalin-A predicts deterioration of kidney function and incidence of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 291–303. [\[CrossRef\]](#)
19. Zewinger, S.; Rauen, T.; Rudnicki, M.; Federico, G.; Wagner, M.; Triem, S.; Schunk, S.J.; Petrakis, I.; Schmit, D.; Wagenpfeil, S.; et al. Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 2722–2733. [\[CrossRef\]](#)
20. Schunk, S.J.; Speer, T.; Petrakis, I.; Fliser, D. Dickkopf 3—a novel biomarker of the ‘kidney injury continuum’. *Nephrol. Dial. Transpl.* **2021**, *36*, 761–767. [\[CrossRef\]](#)
21. Schunk, S.J.; Floege, J.; Fliser, D.; Speer, T. WNT- β -catenin signaling—A versatile player in kidney injury and repair. *Nature* **2021**, *17*, 172–184. [\[CrossRef\]](#)
22. Dawnay, A.B.; Cattell, W.R. Serum Tamm-Horsfall Glycoprotein Levels in Health and in Renal Disease. *Clin. Nephrol.* **1981**, *15*, 5–8. [\[PubMed\]](#)
23. Usui, R.; Ogawa, T.; Takahashi, H.; Iwasaki, C.; Koike, M.; Morito, T.; Hatano, M.; Nitta, K. Serum Uromodulin Is a Novel Renal Function Marker in the Japanese Population. *Clin. Exp. Nephrol.* **2021**, *25*, 28–36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Steubl, D.; Block, M.; Herbst, V.; Nockher, W.A.; Schlumberger, W.; Satanovskij, R.; Angermann, S.; Hasenau, A.-L.; Stecher, L.; Heemann, U.; et al. Plasma Uromodulin Correlates with Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine* **2016**, *95*, e3011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Smirnov, A.V.; Khasun, M.; Kayukov, I.G.; Galkina, O.V.; Sipovski, V.G.; Parastaeva, M.M.; Bogdanova, E.O. Serum Uromodulin as an Early Biomarker of Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis in Patients with Glomerulopathies. *Ter. Arkhiv* **2018**, *90*, 41–47. [\[CrossRef\]](#)
26. Forni, L.G.; Darmon, M.; Ostermann, M.; Oudemans-van Straaten, H.M.; Pettilä, V.; Prowle, J.R.; Schetz, M.; Joannidis, M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 855–866. [\[CrossRef\]](#)
27. Kellum, J.A.; Sileanu, F.E.; Bihorac, A.; Hoste, E.A.; Chawla, L.S. Recovery after acute kidney injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 784–791. [\[CrossRef\]](#)
28. Thongprayoon, C.; Hansrivijit, P.; Kovvuru, K.; Kanduri, S.R.; Torres-Ortiz, A.; Acharya, P.; Gonzalez-Suarez, M.L.; 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. [\[CrossRef\]](#)
29. Coca, S.G.; King, J.T., Jr.; Rosenthal, R.A.; Perkal, M.F.; Parikh, C.R. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* **2010**, *78*, 926–933. [\[CrossRef\]](#)
30. Cerdá, J.; Liu, K.D.; Cruz, D.N.; Jaber, B.L.; Koyner, J.L.; Heung, M.; Okusa, M.D.; Faubel, S. Promoting kidney function recovery in patients with AKI requiring RRT. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, *10*, 1859–1867. [\[CrossRef\]](#)
31. Kanduri, S.R.; Cheungpasitporn, W.; Thongprayoon, C.; Bathini, T.; Kovvuru, K.; Garla, V.; Medaura, J.; Vaitla, P.; Kashani, K.B. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *QJM Int. J. Med.* **2020**, *113*, 621–632. [\[CrossRef\]](#)
32. Hingorani, S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2256–2267. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Lima, C.; Gorab, D.L.; Fernandes, C.R.; Macedo, E. Role of proenkephalin in the diagnosis of severe and subclinical acute kidney injury during the perioperative period of liver transplantation. *Pract. Lab Med.* **2022**, *31*, e00278. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Beunders, R.; van Groenendaal, R.; Leijte, G.P.; Kox, M.; Pickkers, P. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock* **2020**, *54*, 308–314. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Kieneker, L.M.; Hartmann, O.; Struck, J.; Bergmann, A.; Gansevoort, R.T.; Joosten, M.M.; van den Berg, E.; de Boer, R.A.; Bakker, S.J. Plasma Proenkephalin and Poor Long-Term Outcome in Renal Transplant Recipients. *Transpl. Direct* **2017**, *3*, e190. [\[CrossRef\]](#)
36. Beunders, R.; Donato, L.J.; van Groenendaal, R.; Arlt, B.; Carvalho-Wodarz, C.; Schulte, J.; Coolen, A.C.; Lieske, J.C.; Meeusen, J.W.; Jaffe, A.S.; et al. Assessing GFR with Proenkephalin. *Kidney Int. Rep.* **2023**, *8*, 2345–2355. [\[CrossRef\]](#)
37. Nilsson, C.; Christensson, A.; Nilsson, P.M.; Melander, O.; Bennet, L. Pro-Enkephalin and its association with renal function in Middle Eastern immigrants and native Swedes. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **2021**, *81*, 573–578. [\[CrossRef\]](#)
38. Khorashadi, M.; Beunders, R.; Pickkers, P.; Legrand, M. Proenkephalin: A New Biomarker for Glomerular Filtration Rate and Acute Kidney Injury. *Nephron* **2020**, *144*, 655–661. [\[CrossRef\]](#)
39. Smeets, N.J.L.; Hartmann, O.; Schulte, J.; Schreuder, M.F.; de Wildt, S.N. Proenkephalin A as a marker for glomerular filtration rate in critically ill children: Validation against gold standard iohexol GFR measurements. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2022**, *61*, 104–111. [\[CrossRef\]](#)
40. Caironi, P.; Latini, R.; Struck, J.; Hartmann, O.; Bergmann, A.; Bellato, V.; Ferraris, S.; Tognoni, G.; Pesenti, A.; Gattinoni, L.; et al. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. *Clin. Chem.* **2018**, *64*, 1361–1369. [\[CrossRef\]](#)
41. Donato, L.J.; Meeusen, J.W.; Lieske, J.C.; Bergmann, D.; Sparwaßer, A.; Jaffe, A.S. Analytical performance of an immunoassay to measure proenkephalin. *Clin. Biochem.* **2018**, *58*, 72–77. [\[CrossRef\]](#)
42. Tichy, J.; Hausmann, A.; Lanzerstorfer, J.; Ryz, S.; Wagner, L.; Lassnigg, A.; Bernardi, M.H. Prediction of Successful Liberation from Continuous Renal Replacement Therapy Using a Novel Biomarker in Patients with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery—An Observational Trial. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 10873. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Von Groote, T.; Albert, F.; Meersch, M.; Koch, R.; Gerss, J.; Arlt, B.; Sadjadi, M.; Porschen, C.; Pickkers, P.; Zarbock, A.; et al. Evaluation of Proenkephalin A 119–159 for liberation from renal replacement therapy: An external, multicenter pilot study in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care* **2023**, *27*, 276. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Dépret, F.; Hollinger, A.; Cariou, A.; Deye, N.; Vieillard-Baron, A.; Fournier, M.C.; Jaber, S.; Damoiseil, C.; Lu, Q.; Monnet, X.; et al. Incidence and Outcome of Subclinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 822–829. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Bullen, A.L.; Katz, R.; Poursadrolah, S.; Short, S.A.P.; Long, D.L.; Cheung, K.L.; Sharma, S.; Al-Rousan, T.; Fregoso, A.; Schulte, J.; et al. Plasma proenkephalin A and incident chronic kidney disease and albuminuria in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *BMC Nephrol.* **2024**, *25*, 16. [\[CrossRef\]](#)
46. Walczak-Wieteska, P.; Zuzda, K.; Małyszko, J.; Andruszkiewicz, P. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option? *Diagnostics* **2024**, *14*, 2364. [\[CrossRef\]](#)
47. Gryciuk, W.; Jakubowska, Z.; Małyszko, J. Proenkephalin (PENK): A functional biomarker in chronic kidney diseases—Hope or just a new bystander? *J. Nephrol.* **2025**, *accepted*.
48. Shi, K.; Jiang, W.; Song, L.; Li, X.; Zhang, C.; Li, L.; Feng, Y.; Yang, J.; Wang, T.; Wang, H.; et al. Persistent acute kidney injury biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* **2025**, *564*, 119907. [\[CrossRef\]](#)
49. Canki, E.; Kho, E.; Hoenderop, J.G.J. Urinary biomarkers in kidney disease. *Clin. Chim. Acta* **2024**, *555*, 117798. [\[CrossRef\]](#)
50. Działalek-Maciszczczyk, P.; Winiarska, A.; Pawłowska, A.; Wojtacha, P.; Stompór, T. Patterns of Dickkopf-3 Serum and Urine Levels at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4705. [\[CrossRef\]](#)
51. Sun, Y.; Xiao, Z.; Yang, S.; Hao, C.; Zhao, H.; An, Y. Advances and insights for DKK3 in non-cancerous diseases: A systematic review. *PeerJ* **2025**, *13*, e18935. [\[CrossRef\]](#)
52. Schunk, S.J.; Zarbock, A.; Meersch, M.; Küllmar, M.; Kellum, J.A.; Schmit, D.; Wagner, M.; Triem, S.; Wagenpfeil, S.; Gröne, H.J.; et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: An observational cohort study. *Lancet* **2019**, *394*, 488–496. [\[CrossRef\]](#)
53. González, J.; Jatem, E.; Roig, J.; Valtierra, N.; Ostos, E.; Abó, A.; Santacana, M.; García, A.; Segarra, A. Usefulness of urinary biomarkers to estimate the interstitial fibrosis surface in diabetic nephropathy with normal kidney function. *Nephrol. Dial. Transpl.* **2022**, *37*, 2102–2110. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Singh, R.; Watchorn, J.C.; Zarbock, A.; Forni, L.G. Prognostic Biomarkers and AKI: Potential to Enhance the Identification of Post-Operative Patients at Risk of Loss of Renal Function. *Res. Rep. Urol.* **2024**, *16*, 65–78. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Xing, H.; Jiang, Z.; Wu, Y.; Ou, S.; Qin, J.; Xue, L.; Wu, W. The role of urinary Dickkopf-3 in the prediction of acute kidney injury: A systematic review meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* **2023**, *55*, 3175–3188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Seibert, F.S.; Heringhaus, A.; Pagonas, N.; Rohn, B.; Bauer, F.; Trappe, H.J.; Landmesser, U.; Babel, N.; Westhoff, T.H. Dickkopf-3 in the prediction of contrast media induced acute kidney injury. *J. Nephrol.* **2021**, *34*, 821–828. [\[CrossRef\]](#)
57. Roscigno, G.; Quintavalle, C.; Biondi-Zoccai, G.; De Micco, F.; Frati, G.; Affinito, A.; Nuzzo, S.; Condorelli, G.; Briguori, C. Urinary Dickkopf-3 and Contrast-Associated Kidney Damage. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *77*, 2667–2676. [\[CrossRef\]](#)

58. Enko, D.; Meinitzer, A.; Scherberich, J.E.; März, W.; Herrmann, M.; Artinger, K.; Rosenkranz, A.R.; Zitta, S. Individual Uromodulin Serum Concentration Is Independent of Glomerular Filtration Rate in Healthy Kidney Donors. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **2021**, *59*, 563–570. [\[CrossRef\]](#)
59. Garimella, P.S.; Biggs, M.L.; Katz, R.; Ix, J.H.; Bennett, M.R.; Devarajan, P.; Kestenbaum, B.R.; Siscovick, D.S.; Jensen, M.K.; Shlipak, M.G.; et al. Urinary Uromodulin, Kidney Function, and Cardiovascular Disease in Elderly Adults. *Kidney Int.* **2015**, *88*, 1126–1134. [\[CrossRef\]](#)
60. Steubl, D.; Block, M.; Herbst, V.; Nockher, W.A.; Schlumberger, W.; Kemmner, S.; Bachmann, Q.; Angermann, S.; Wen, M.; Heemann, U.; et al. Urinary Uromodulin Independently Predicts End-Stage Renal Disease and Rapid Kidney Function Decline in a Cohort of Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine* **2019**, *98*, e15808. [\[CrossRef\]](#)
61. Vonbrunn, E.; Ebert, N.; Cordasic, N.; Amann, K.; Büttner, A.; Büttner-Herold, M.; Scherberich, J.E.; Daniel, C. Serum Uromodulin as early marker for ischemic acute kidney injury and nephron loss: Association with kidney tissue distribution pattern. *J. Transl. Med.* **2025**, *23*, 323. [\[CrossRef\]](#)
62. Kaszynska, A.; Kepska-Dzilinska, M.; Karakulska-Prystupiuik, E.; Tomaszewska, A.; Basak, G.; Zorawski, M.; Drozak, I.; Jakubowska, Z.; Malyszko, J. 226.9: Proenkephalin and DKK-3 levels and kidney function in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* **2024**, *108*. [\[CrossRef\]](#)
63. Levey, A.S.; Eckardt, K.U.; Tsukamoto, Y.; Levin, A.; Coresh, J.; Rossert, J.; Zeeuw, D.D.; Hostetter, T.H.; Lameire, N.; Eknoyan, G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **2005**, *67*, 2089–2100. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6.3. Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients



Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients

Aleksandra Kaszyńska^a, Małgorzata Kępska-Dziłińska^a, Ewa Karakulska-Prystupiak^b, Ewa Wojtaszek^a, Grzegorz Basak^b, Sławomir Nazarewski^c, Zbigniew Gałązka^c, and Jolanta Malyszko^{a*}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Warsaw Medical University, Warsaw Poland; ^bDepartment of Hematology, Transplantation and Internal Medicine, Warsaw Medical University, Warsaw Poland; and ^cDepartment of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) is the treatment of choice in various hematologic diseases, and kidney transplantation (KTx) is the best therapy for end-stage kidney disease. Chronic kidney disease (CKD) occurs relatively often after both types of transplantations. Anemia after both HSCT and KTx may be due to CKD and other reasons. This study aimed to assess the prevalence of anemia to CKD in 156 prevalent patients after HSCT and 80 after KTx. According to the World Health Organization's definition (hemoglobin <13 g/dL for men and <12 g/dL for women), the prevalence of anemia in the studied cohort after HSCT was 13% in women and 35% in men and for those after KTx, it was 29% in men and 11%. Anemia in KTx was found in 46% of patients, whereas CKD was present in 53%. After HSCT, anemia was associated with CKD in 56% of women and 17% of men. In KTx, anemia and CKD was diagnosed in 21% of patients. Patients with anemia after KTx had significantly lower glomerular filtration rate (GFR), hemoglobin, and significantly higher creatinine levels. Age was related to the estimated GFR (eGFR; $r = -0.39$, $P < .001$) in patients who underwent HSCT and had anemia. In patients without anemia, age was negatively related to eGFR ($r = -0.56$, $P < .001$) and the hemoglobin-to-platelet count ($r = 0.62$, $P < .001$). In KTx, hemoglobin was related to eGFR ($r = 0.35$, $P < .001$), and age was related to eGFR ($r = -0.20$, $P < .05$). The type of induction therapy immunosuppressive regimen (anti-thymocyte globulin vs basiliximab vs no induction) did not affect the prevalence of anemia in the KTx population studied. Anemia is relatively common in CKD after HSCT. In both CKD and coexistent anemia, nephrology referral is to be considered to optimize therapy, including nephroprotection.

ANEMIA is a common complication in organ and bone marrow transplant recipients and is associated with a deterioration in the quality of life. Its etiology is multifactorial. According to the World Health Organization (WHO), anemia is hemoglobin (Hgb) concentration <12 g/dL in women and <13 g/dL in men [1]. The prevalence of anemia in the first month after a kidney transplant (KTx) is 70% to 80%. The rate declines from 30% to 40% at 3 months and 20% by 12 months [2]. The causes of anemia in patients up to 3 months after KTx may be surgery, graft dysfunction, iron deficiency, and inadequate erythropoietin (EPO) production.

However, over 3 months, we additionally observed the impact of immunosuppressive drugs and other drugs (including

the renin-angiotensin-aldosterone system), viral infections, and factors related to the organ donor [2–4]. Anemia might be detected in bone marrow transplant recipients with normal or impaired renal function. In the first year after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), anemia is often due to delayed erythroid regeneration and ineffective EPO stimulation of erythroid progenitor cells [5]. In patients post-HSCT with chronic kidney disease (CKD), anemia may result from

*Address correspondence to: Jolanta Malyszko, MD, PhD, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. E-mail: jolmal@poczta.onet.pl

insufficient production of endogenous EPO and impaired bone marrow response to EPO, which is controlled by uremic toxins and inflammation [6]. Other causes of anemia after HSCT may be the reactivation of latent viral or new viral infections acquired because of blood transfusion, as well as graft-vs-host disease and thrombotic microangiopathy [7]. This study aims to assess the prevalence of anemia and its possible relationship to the presence of CKD in patients at least 3 months after HSCT. We compared the results to patients with anemia after KTx.

PATIENTS AND METHODS

In this study, we described 156 patients who had bone marrow transplantation from 1998 to 2021 in the Department of Hematology, Transplantation, and Internal Disease due to different hematologic pathologies and 80 patients who underwent KTx from 2028 to 2021 in the Department of General, Vascular and Transplant Surgery Medical University in Warsaw, Poland. We assessed Hgb concentration and kidney function at least 3 months after bone marrow transplantation and KTx. Anemia was defined according to World Health Organization criteria [8]. CKD was defined as a persistent decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) to <60 mL/min/1.73 m² or the presence of other abnormalities according to the definition of KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [9]. Four patients received induction therapy with thymoglobulin at a dose of 1.5 mg/kg per body weight (BW) for ≥ 3 consecutive days. Induction was performed with basiliximab in 2 doses of 40 mg at days 0 and 4 in 30 patients. The immunosuppressive regimen of prevalent patients consisted of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids. All maintained sufficient and stable graft function, showed no clinical signs of rejection, and no inflammation. Blood was drawn in the morning when patients appeared for routine office assessment after an overnight fast. The CKD stages were defined according to KDIGO guidelines [9]. Complete blood count, creatinine, and urinalysis were studied by standard laboratory method in the central laboratory of the hospital. The local Ethical Committee approved this study in agreement with institutional guidelines. The Ethical Committee waived informed consent due to the retrospective and non-interventional nature of the study.

Data were expressed as means $\pm$ SD. The data given were analyzed using Statistica version 13.0. computer software. Examining the distribution normality of variables was done using the W Shapiro–Wilk test. Measurements normally distributed are reported as mean $\pm$ SD, and non-normally distributed data are expressed as a median and minimal-maximal value. The Mann–Whitney rank sum U test or Student's *t* test was used in statistical analysis to compare differences between groups with $P < .05$ considered statistically significant when appropriate.

RESULTS

Table 1 presents the clinical and biochemical parameters. Anemia was diagnosed in 13% of women and 35% of men after

HSCT. In 56% of women and 17% of men, anemia was associated with CKD as defined by KDIGO [9]. Anemia was diagnosed in 46% of KTx patients (62% of men). Of kidney allograft recipients, 53% had CKD (52% of men). Anemia was diagnosed in 40% of kidney allograft recipients with CKD (48% of men). Anemic patients after HSCT had significantly lower GFR, red blood cell, and Hgb counts. Anemia and CKD were diagnosed in 21% of KTx patients. Anemic patients after KTx had significantly lower GFR and Hgb and significantly higher creatinine levels. In HSCT patients with anemia, age was related to the eGFR ($r = -0.39$, $P < .001$). In patients without anemia, age was negatively related to eGFR ($r = -0.56$, $P < .001$). In KTx patients, Hgb was related to eGFR ($r = 0.35$, $P < .001$) and age related to eGFR ($r = -0.20$, $P < .05$). The type of induction immunosuppressive regimen (anti-thymocyte globulin vs basiliximab vs no induction) did not affect the prevalence of anemia in this population studied.

DISCUSSION

To our knowledge, this was the first report on the prevalence of anemia in HSCT compared with kidney allograft recipients in relation to CKD in the early post-transplant period. The prevalence of anemia in the population studied was relatively high at 26%. None of the patients received EPO-stimulating agents, mainly due to reimbursement regulations (eGFR <45 mL/min in patients with diabetes, eGFR <30 mL/min in those without diabetes with prerequisite iron repletion, without acute infection/inflammation, etc.). Patients with anemia had worse kidney function, as reflected by lower eGFR and creatinine clearance and higher serum creatinine. A substantial number of patients after HSCT exhibited some impairment in kidney function. The following factors may contribute to the anemia in this population: increased circulating cytokines, hemodilution, iron deficiency, use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, renal dysfunction, poor nutrition, or decreased bone marrow perfusion [5,6]. Patients with anemia generally have stage 3 CKD (ie, eGFR <60 mL/min). This is similar to renal allograft recipients, where the most underlying cause of anemia is allograft dysfunction. One should remember that the antimetabolites azathioprine and mycophenolate mofetil and mycophenolic acid cause marrow suppression and can also result in anemia [10,11]. Additional causes of anemia after HSCT could be either latent or new viral infections reactivation, graft-vs-host disease, thrombotic microangiopathy, and drugs toxic to the bone marrow regardless of renal function [12].

In the present study, the prevalence of anemia was 44%, similar to the study by Okumi et al. [13], where anemia was likely to be associated with graft failure due to interaction with allograft function. In kidney transplant recipients, anemia could be due to intraoperative blood loss, repeated postoperative blood tests, infection, rejection, delayed recovery of transplanted kidneys, drugs, and other factors, and the incidence of anemia remains high in this population [14,15]. Indeed, the incidence of post-transplant anemia decreased significantly as kidney function improved after transplantation. The prevalence of

Table 1. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients After HSCT and Kidney Transplant Recipients

	HSCT n = 156	HSCT anemic n = 42	KTx n = 80	KTx anemic n = 37
Age (y)	51 ± 15	47 ± 17	47 ± 14	47 ± 14
Women, n (%)	69 (44)	17 (40)	31 (39)	14 (38)
Creatinine (mg/dL)	1.12 ± 0.76	1.13 ± 0.38	1.59 ± 1.19*	1.79 ± 0.51 [†]
eGFR (CKD-EPI formula, mL/min/1.72 m ²)	78.7 ± 23.2	79.2 ± 28.2	57.39 ± 22.27*	45.87 ± 15.15 [‡]
CKD (%)	22	24	52*	60
Hgb (g/dL)	13.28 ± 1.85	11.30 ± 1.76*	12.08 ± 2.32 [§]	10.85 ± 1.22 [‡]
MCV fL	96.90 ± 6.28	96.60 ± 6.80	92.81 ± 5.17	92.7 ± 2.84
Anemia (%)	26	100	46	100

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; KTx, kidney transplantation; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Hgb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume.

* $P < .001$ KTx vs HSCT.

[†] $P < .05$ anemic vs total.

[‡] $P < .01$ anemic vs total.

[§] $P < .05$ KTx vs HSCT.

^{||} $P < .01$ KTx vs HSCT.

post-transplant anemia at 1, 3, 6, and 12 months after KTx has been reported as 84.3%, 39.5%, 26.2%, and 21.6%, respectively [16]. However, in the retrospective study from Saudi Arabia with 145 adult kidney transplant recipients, the prevalence of early post-transplant anemia was 8.3% [17]. A recent study in Saudi Arabia estimated the prevalence of post-transplant anemia to be about 40% [18]. In patients with CKD and anemia, the introduction of anemia therapy, including EPO stimulating agents, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, and iron should be considered, as presented in a recent paper from KDIGO Controversy Conference on novel anemia therapies in CKD [19]. However, as observed by Tang et al. [20], no randomized controlled trial using hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors has been designed for kidney transplant recipients so far; given their metabolism by cytochrome P450 enzymes, possible drug interactions in kidney transplant recipients should also be carefully evaluated.

Anemia is a common finding in patients after HSCT and after KTx, often unrecognized and undertreated (the latter mainly due to reimbursement restrictions). It is most often related to kidney dysfunction.

DATA AVAILABILITY

Data will be made available on request.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

All the authors declare no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

REFERENCES

- [1] Cappellini MD, Motta L. Anemia in clinical practice definition and classification: does hemoglobin change with aging? *Semin Hematol* 2015;52:261–9.

- [2] Banghola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant* 2016;30:1185–94.
- [3] Satoh S, Kaneko T, Seino K, Abe T, Omori S, Sugimura J, Fujioka T, Kubo T. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced anemia and treatment for erythrocytosis in renal transplant recipients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1995;37:343–7.
- [4] Gafner Gvili A, Gafner U. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Acta Haematol* 2019;142:37–43.
- [5] Kindwall Keller TL, Ballen KK. Is anemia a harbinger of poorer outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant? *Bone Marrow Transplant* 2020;55:275–7.
- [6] Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallares V, Ojeda R, Gómez JL, Portolés JM. Anemia of chronic kidney disease: protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología (Engl Ed)* 2018;38:8–12.
- [7] Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2018;57:163–7.
- [8] World Health Organization: Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5–37.
- [9] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2013;3 (suppl):1–150.
- [10] Imoagene Oyedele AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240.
- [11] Zakliczyński M, Szewczyk M, Zakliczyńska H, Zembala M. Clinical application of monitoring mycophenolic acid trough concentration in heart transplant recipients—single center's experience. *Ann Transplant* 2005;10:38–45.
- [12] 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.
- [13] Okumi M, Okabe Y, Unagami K, et al. Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). The interaction between post transplant anemia and allograft function in kidney transplantation: the Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation II study. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1066–75.
- [14] Gafner Gvili A, Ayalon Dangur I, Cooper L, al Set. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients: a retrospective cohort study. *Medicine* 2017;96:e7735.
- [15] Carta P, Bigazzi B, Buti E, Antognoli G, Di Maria L, Caroti L, et al. Anemia and immunosuppressive regimen in renal transplanted patients: single center retrospective study. *Transplant Proc* 2016;48:337–9.

- [16] Huang Z, Song T, Fu L, et al. Post renal transplantation anemia at 12 months: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcomes. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1577-85.
- [17] Alotaibi NE, Mohsin B, Alharbi S, et al. Postrenal transplant anemia and its effects on patients and graft outcomes: seven years follow up. *Saudi Pharm J* 2023;31:101696.
- [18] Shilbayeh SAR. Prevalence of anemia and its impact on the quality of life of renal transplant recipients: a cross sectional study. *MMSL* 2022;91:11-7.
- [19] Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, et al. for Conference Participants. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2023;104:655-80.
- [20] Tang Y, Guo J, Zhou J, Wan Z, Li J, Qiu T. Risk factors and current state of therapy for anemia after kidney transplantation. *Front Med (Lausanne)* 2024;10:1170100 8.

6.4. Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT – a case study and review of the literature

Journal of Nephrology (2025) 38:2983–2989
https://doi.org/10.1007/s40620-025-02375-6

CASE REPORT



Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature

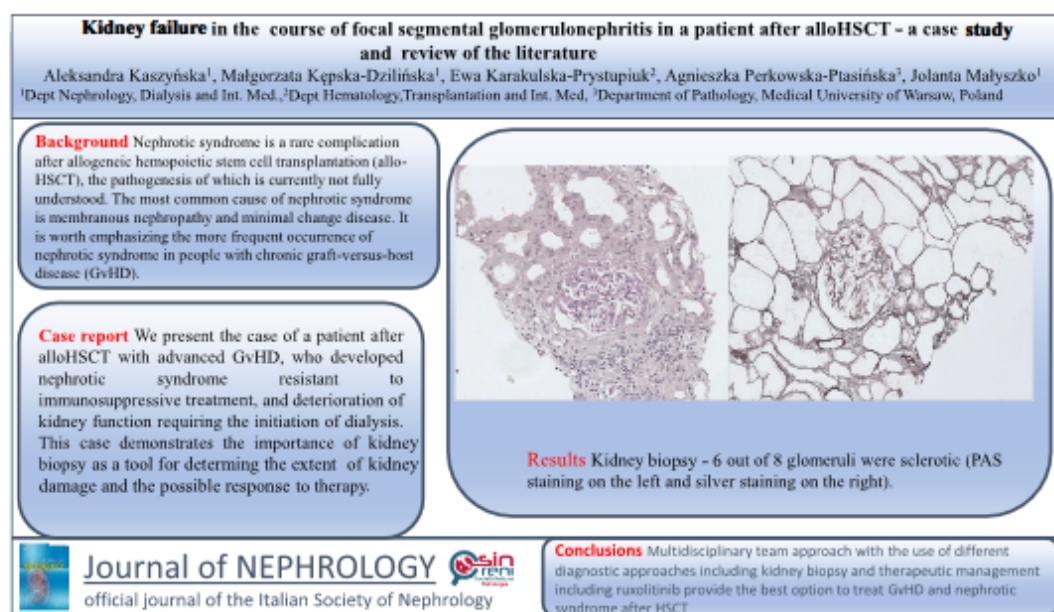
Aleksandra Kaszyńska¹ · Małgorzata Kępska-Dziłłńska¹ · Ewa Karakulska-Prystupluk² · Agnieszka Perkowska-Ptaszińska³ · Jolanta Małyszko¹

Received: 2 November 2024 / Accepted: 12 July 2025 / Published online: 7 October 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

Nephrotic syndrome is a rare complication of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Its pathogenesis is not fully understood. Membranous nephropathy and minimal change disease are the most common causes of nephrotic syndrome. Nephrotic syndrome occurs more frequently in people with chronic graft-versus-host disease (GvHD). Glucocorticosteroids and cyclosporine are the most common treatments, but their use is associated with the risk of side effects and variable responses. We present a case of a patient after alloHSCT with advanced GvHD who developed nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive treatment. Additionally, when her kidney function deteriorated, she required kidney replacement therapy. We would like to emphasise the importance of kidney biopsy as a tool for determining the extent of kidney damage and the possible response to therapy.

Graphical abstract



Extended author information available on the last page of the article

Keywords Allogenic stem cell transplantation · Graft versus host disease · Nephrotic syndrome · Focal segmental glomerulosclerosis · Ruxolitinib

Introduction

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the most effective treatment for patients with various haematological diseases. However, it may lead to several complications, including kidney disease [1]. Renal dysfunction, including acute kidney injury, chronic kidney disease (CKD), and nephrotic syndrome, may complicate allogenic HSCT (alloHSCT), and is associated with high morbidity and mortality [2]. Management of these renal complications is crucial as they can significantly impact the overall prognosis and quality of life of patients undergoing HSCT. Early identification and intervention are essential to mitigate the risks associated with renal impairment and optimise therapeutic outcomes. Optimising therapeutic outcomes requires a multidisciplinary approach, involving nephrologists, oncologists, and transplant specialists, to ensure comprehensive care. Regular monitoring of kidney function, alongside tailored interventions, can help address the complications associated with kidney diseases in these patients. This collaborative effort not only enhances patient safety but also contributes to improved long-term survival rates and overall well-being. Furthermore, education and support for patients and their families regarding renal health can empower them to play an active role in managing their condition throughout the treatment process. By fostering a strong partnership between healthcare providers and patients, individuals can better understand their treatment options and make informed decisions. This proactive approach not only facilitates adherence to prescribed therapies but also cultivates a sense of community and support that is vital for navigating the challenges of kidney disease. Nephrotic syndrome after alloHSCT is rare, usually diagnosed 6–12 months post-transplant, with membranous nephropathy being the dominant manifestation [3]. The aetiology and pathogenesis of nephrotic syndrome are unclear. However, nephrotic syndrome can be associated with graft-versus-host disease (GvHD) and/or with conditioning regimens consisting of irradiation before HSCT [3]. Data on kidney pathology following HSCT come primarily from the paediatric population and are very limited. Below, we present the clinical case of a patient who underwent alloHSCT for acute myeloid leukaemia, later developing secondary nephrotic syndrome and advanced kidney failure requiring kidney replacement therapy in the form of haemodialysis. This case highlights the potential renal complications associated with HSCT, emphasising the need for careful monitoring and management of kidney function in

these patients. Further research is essential to elucidate the underlying mechanisms and improve outcomes in individuals experiencing similar complications.

Case report

A 31-year-old woman who underwent alloHSCT in 2010 was admitted to the Department of Nephrology, Dialysis and Internal Diseases in March 2021 due to increasing proteinuria and worsening kidney function. A significant increase in proteinuria had been observed in the 3 months prior to hospitalisation. In 2010, she was diagnosed with acute myeloid leukaemia. She underwent an allogeneic bone marrow transplantation from her brother. After the alloHSCT, the patient developed severe GvHD, with eye, lung and joint involvement. Nephrotic-range proteinuria had been observed since 2011. The patient was under outpatient haematology care from 2011. She was not referred for a nephrology consult despite onset of proteinuria. Later she declined a nephrology work-up when proposed. Nephroprotection with ramipril was introduced by a haematologist, and proteinuria slightly declined. In March 2021, creatinine concentration was 1.4–1.6 mg/dL, albumin was 2.5 g/dL, and total protein was 5 g/dL. At the same time, immunological testing revealed negative antinuclear antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, antibodies against double-stranded DNA, and C3 and C4 complement components within the normal range. Protein excretion in a 24-h urine collection exceeded 12 g. Genetic tests were not performed due to a history of chronic GvHD and the negative family history for kidney disease. Due to heavy proteinuria and elevated serum creatinine (1.4–1.6 mg/dL), she was referred to our department for further work-up. A kidney biopsy performed on March 24th, 2021, was complicated by a haematoma. The biopsy sample size consisted of eight glomeruli. The results of the biopsy were as follows: six out of eight glomeruli in the biopsy were sclerotic, the interstitium revealed moderately diffuse infiltration and moderately diffuse fibrosis, tubules showed moderately diffuse tubular atrophy, arterioles had moderate arterial wall hyalinosis, staining for amyloid was negative. Immunofluorescence showed only sclerotic glomeruli, and staining for IgA, IgM, IgG, C1q, C3, κ , λ light chains and fibrinogen was negative. The conclusion drawn from light microscopy was that due to 6 of 8 glomeruli being sclerotic, and immunofluorescence not adding new data to the diagnosis because of a lack of non-sclerotic glomeruli, the biopsy

was considered to be of very limited value. Kidney biopsy with both periodic acid–Schiff staining and silver staining are presented in Fig. 1. Electron microscopy revealed early-stage segmental glomerulosclerosis and significant podocyte damage (podocytopathy) based on only two glomeruli (Fig. 2). The full description of the electron microscopy examination based on sections through two glomeruli is as follows: Capillary loops were of wide calibre. Basement membranes of the capillary loops were of normal thickness. There was a slight increase in mesangial cells and matrix. Podocytes were less numerous, and their foot processes were flattened along most of the basement membranes, with segmental preservation.

The patient later declined a repeat biopsy. Based on the clinical picture and kidney biopsy findings, the nephro-pathologist's report stated that there was a high probability of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS).

In May 2021, prednisone (1 mg/kg) and ruxolitinib were initiated. Ruxolitinib was added by a haematology specialist as the nephrotic syndrome and FSGS were believed to be secondary to chronic GvHD.

Initially, a promising response was observed with a slight reduction in proteinuria, as well as a decrease in creatinine levels, and amelioration of peripheral oedema. However, when we tried to taper the prednisone dose, both proteinuria and creatinine levels increased. Mycophenolate mofetil (MMF) was then added without significant improvement

in proteinuria, followed by a switch to cyclosporine A (CsA), with likewise no effect on proteinuria. Additionally, due to hypogammaglobulinaemia, she continued regular immunoglobulin infusions and erythropoietin-stimulating agents (ESAs) were administered for the treatment of severe anaemia. Over the following 6 months, till December 2021, a gradual rise in serum creatinine was observed while proteinuria increased gradually and exceeded 20 g in the 24-h urine collection. Exacerbation of oedema required loop diuretic up-titration. She was admitted to our department in August 2022 with the following data creatinine, 4.4 mg/dL; urea, 74 mg/dL; pH, 7.28; HCO₃, 17 mmol/L; K, 4.89 mmol/L; haemoglobin, 6.8 g/dL (despite ESA therapy); albumin, 1.9 g/dL; total protein, 4.4 g/dL; and spot proteinuria, 1527 mg/dL. Physical examination revealed massive oedema in the lower limbs, signs of iatrogenic Cushing's syndrome, and numerous wheezes over the lung fields. Diuretic therapy was intensified (intravenous administration) and packed red blood cells were transfused. Due to the lack of improvement, persistent symptoms of overhydration, and worsening kidney function, kidney replacement therapy was indicated. The first haemodialysis (HD) was performed on 30th August, 2022 after the implantation of a tunnelled cuffed catheter. She started regular dialysis three times a week, resulting in a significant improvement in clinical status, disappearance of shortness of breath, and reduction of oedema. Haemoglobin increased to 10–11 g/dL. Ruxolitinib was discontinued

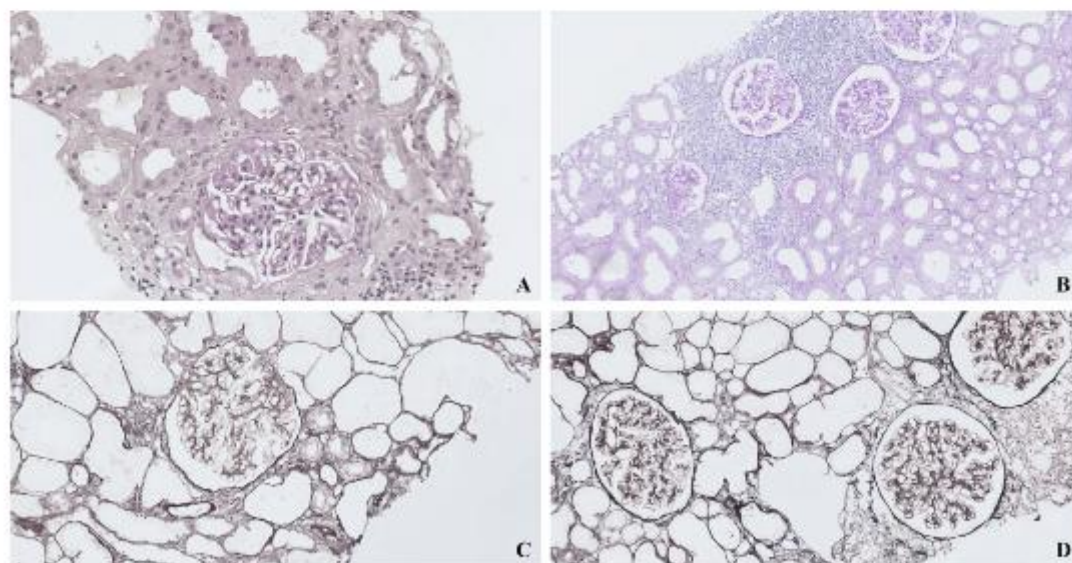


Fig. 1 Kidney biopsy with both Periodic acid–Schiff (PAS) staining and silver staining with full description of the biopsy findings in the text. **A** PAS staining borderline changes, preserved glomerular struc-

ture. **B** silver staining borderline changes, preserved glomerular structure. **C** PAS staining segmental glomerular sclerosis. **D** silver staining segmental glomerular sclerosis

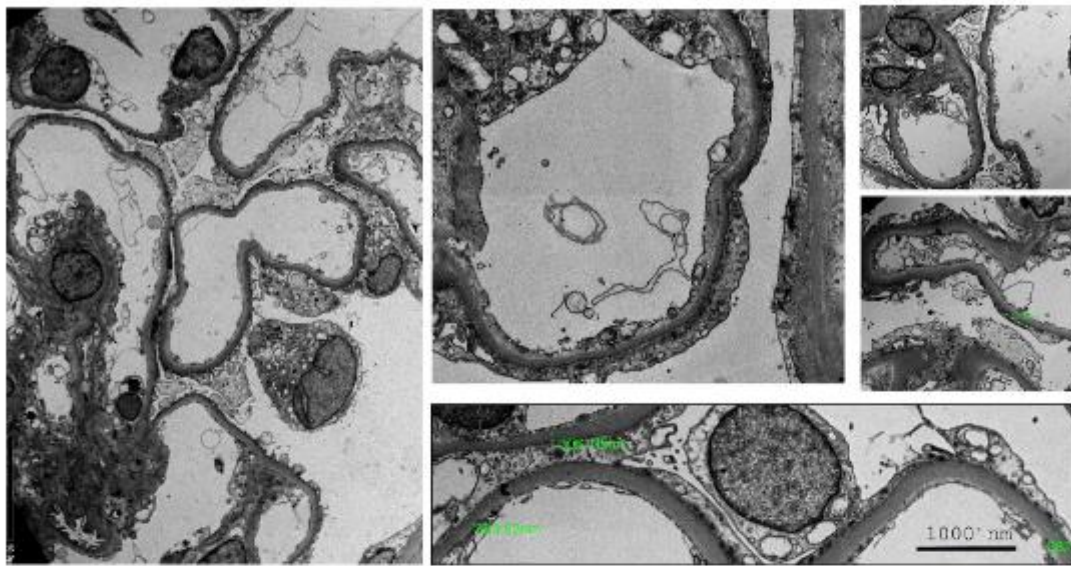


Fig. 2 Electron microscopy examination based on sections through two glomeruli with full description of the biopsy findings in the text (calibre of capillary loops given in nm)

following a haematology consult, and steroids were gradually tapered. The most likely cause of the patient's nephrotic syndrome and progressive kidney failure was chronic GvHD.

In January 2023, the patient underwent evaluation for kidney transplantation. The possibility of a living-related transplantation from her brother (stem cell donor) was discussed. Finally, kidney transplantation from a cadaveric donor was performed on 30th August, 2023.

Discussion

Nephrotic syndrome is a rare complication of bone marrow transplantation but should always be considered, especially when peripheral oedema increases and kidney function deteriorates. Nephrotic syndrome is typically diagnosed approximately 6–12 months after alloHSCT. The incidence in adults is estimated to range from 0.37 to 6.1% [3]. In patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation, the most common pathologies causing nephrotic syndrome are membranous nephropathy (MN) and minimal change disease (MCD) [2]. To confirm nephropathy, a kidney biopsy is usually necessary. In a study by Luo et al. [3], nephrotic syndrome was found in 9 of 257 patients who underwent alloHSCT. The 5-year incidence was 3.5%, with average onset occurring 225 days after transplantation. Among patients treated for chronic GvHD, nephrotic syndrome was diagnosed in 7 patients

more than 3 months after alloHSCT [3]. In a recent study by John et al. [4], kidney biopsy was performed on 19 allogeneic and 5 autologous HSCT recipients out of 2930 patients who underwent HSCT at the Department of Nephrology and Haematology at Christian Medical College, Vellore, South India, between 2005 and 2020. Among allogeneic recipients, two clinico pathological patterns were found: thrombotic microangiopathy (TMA, 12/19 [63%]) and nephrotic syndrome, 7/19 [37%]. Of the 7 patients with nephrotic syndrome, MN was observed in 4 (57%) and MCD in 3 (43%). These patients were primarily treated with steroids, while MMF was used as second-line therapy. The authors noted that kidney biopsy was usually performed in HSCT patients with a strong suspicion of renal GvHD, such as concomitant GvHD at other sites, renal dysfunction, or proteinuria occurring after the discontinuation of GvHD prophylaxis.

In another study involving 1198 children after HSCT for either malignant or non-malignant conditions, 25 children underwent kidney biopsy [5]. The main pathology findings were mesangial proliferative glomerulonephritis (MPGN) and FSGS. Only three children had nephrotic-range proteinuria. Four children in this cohort had kidney injury prior to HSCT and their renal pathology showed FSGS and tubulointerstitial nephritis. After alloHSCT, 13 of these 25 paediatric patients exhibited evidence of GvHD, including 9 with acute GvHD and 4 with chronic GvHD, mostly involving the intestine, skin, and/or liver. In the only case of FSGS

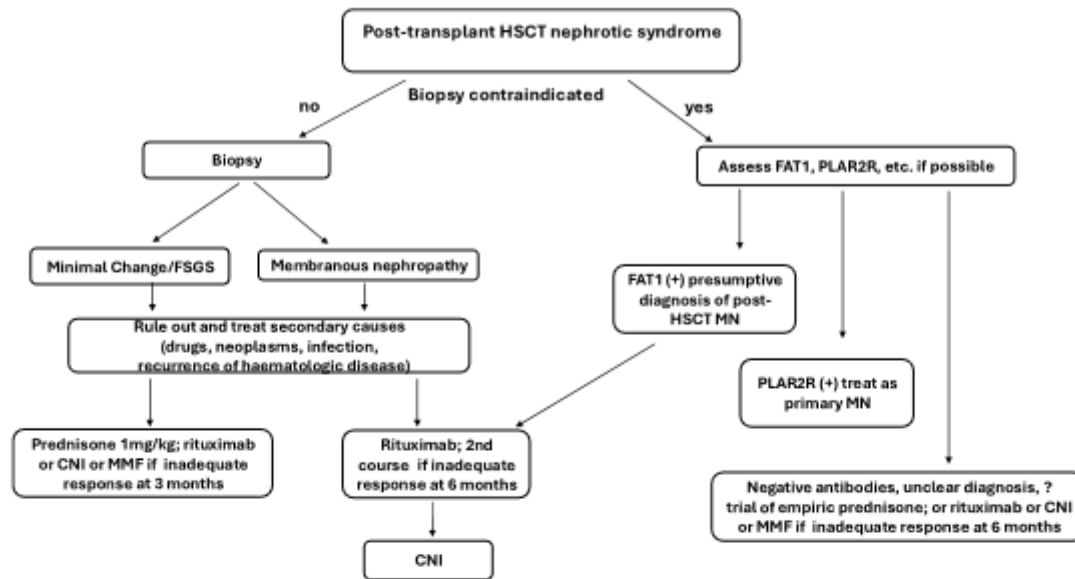


Fig. 3 Flow chart with management suggestions in post HSCT nephrotic syndrome. *HSCT* haematopoietic stem cell transplantation, *PLAR2R* phospholipase 2 receptor, *FAT1* FAT Atypical Cadherin

1(protoadherin), *MN* membranous nephropathy, *CNI* calcineurin inhibitors, *MMF* mycophenolate mofetil, *FSGS*- focal segmental glomerulosclerosis

following HSCT for severe aplastic anaemia, no acute or chronic GvHD was observed [6].

A published case report discussed FSGS as a complication of GvHD in a 54-year-old man with multiple myeloma undergoing HSCT from a human leukocyte antigen-identical sister [7]. In a more recent study, Yap et al. [8] analysed clinical and histopathological data from patients who developed de novo glomerular diseases after HSCT, with 31 of 2222 patients (1.4%) showing de novo glomerular diseases after a mean duration of 2.8 ± 2.7 years post-HSCT. Histopathological diagnoses included TMA (38.7%), MN (25.8%), MPGN (12.9%), MCD (9.7%), FSGS (9.7%), and membranoproliferative glomerulonephritis (3.2%). Beyar-Katz et al. [9] analysed 116 cases of nephrotic syndrome diagnosed post-HSCT performed between 1988 and 2015, and found that the onset of nephrotic syndrome was associated with acute or chronic GvHD in 87.2% of cases. MN was the most frequent pathology (65.5%), followed by MCD (19%).

Glomerular diseases are an important complication in patients undergoing HSCT, affecting approximately 1–2% of all HSCT recipients, reaching up to 700–1400 cases per year worldwide. GvHD is currently considered the dominant aetiological factor for nephrotic syndrome after HSCT [10]. There is likely a causal relationship between cytomegalovirus infection, exposure to radiations, and the occurrence of haemolytic uraemic syndrome. It should be emphasised

that nephrotic syndrome may be one of the symptoms of chronic GvHD and is usually diagnosed after discontinuing or reducing the dose of immunosuppressive drugs [10]. The occurrence of nephrotic syndrome is often accompanied by the recurrence of chronic GvHD. Furthermore, in a recent study, Beshensky et al. [11] suggested that kidney dysfunction in the context of less severe chronic GvHD may be unrelated to chronic GvHD and, potentially, is a consequence of drug-related toxicities. As the development of CKD in HSCT recipients is often multifactorial, a kidney biopsy is required to identify the underlying disease aetiology and pathology [12]. However, data on the kidney biopsies of patients with proteinuria after HSCT are extremely limited. Currently, no guidelines exist for the treatment of nephrotic syndrome after HSCT, but systemic treatment with corticosteroids and CsA is most widely used. The decision to initiate immunosuppressive treatment should be based on the patient's risk factors, together with the severity of proteinuria and kidney function [13].

Early trials leading to ruxolitinib approval did not report nephrotoxicity; however, a recent trial in patients with steroid-refractory atypical GvHD reported that 18% of participants experienced elevated serum creatinine and 4% of patients experienced a severe adverse event due to acute kidney injury (AKI) [A Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease (REACH-1)

[Internet]. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02953678>. Accessed June 27th, 2025]. Strohbehn et al. [14] identified and reviewed all patients with a prescription for ruxolitinib between 2012 and 2019 ($N=414$); the most common indication for ruxolitinib was atypical GvHD (47%). They found that moderate-to-severe AKI occurred within 90 days of starting ruxolitinib in 30 (10%) patients, 25 (83%) of whom were being treated for acute GvHD. However, no biopsy was performed. Recently, Ai et al. [15] reported a case of a person who developed post-HSCT nephrotic syndrome and portal hypertensive ascites. A kidney biopsy revealed membranous nephropathy and renal thrombotic microangiopathy with glomerular immune deposits, suggesting antibody-mediated kidney injury. Treatment with ruxolitinib resulted in remission of both nephrotic syndrome and ascites, suggesting a role for cytokines in the pathogenesis. In our case, after the initial success following ruxolitinib introduction, worsening kidney function and an increase in proteinuria were observed. Thus, it appears that ruxolitinib was a kind of 'rescue' therapy, albeit initiated too late to improve patient outcome.

This case illustrates the importance of a timely kidney biopsy as a guide for determining the extent of kidney damage and aiding in the decision-making process regarding therapy. As proteinuria increased despite nephroprotection, together with a rise in serum creatinine, a kidney biopsy was proposed and performed and it became clear that nephroprotection and preparation for kidney replacement therapy remained the optimal strategies. In our case, the kidney biopsy was performed too late, although at the earliest possible time upon referral to our department. As the person was young and in complete remission from hematological disease, kidney transplantation was considered and discussed. Therefore, the results of kidney biopsy are of additional value in cases of graft glomerulopathy to differentiate between recurrent and de novo changes. We would also like to stress the importance of a multidisciplinary team approach with the use of various therapeutic agents, including ruxolitinib, to manage GvHD and nephrotic syndrome. We have also included a proposed flow chart with management suggestions in post HSCT nephrotic syndrome (Fig. 3).

Author contributions AK, MKD, JM designed the study and wrote the manuscript, APP- the nephropathologist, performed biopsy examination (both light and electron microscopy) with visual documentation, AK, MKD, EKP, APP, and JM critically revised and approved the final version.

Funding This study was not supported by any sponsor or funder.

Data availability The data that support the findings of this study are not publicly available due to containing information that could

compromise the privacy of research participants but are available from the corresponding author.

Declarations

Conflict of Interest Authors declare no conflict of interests.

Human and animal rights The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Ethical approval and Informed consent This study was reviewed and approved by the local Ethical Committee at Medical University of Warsaw in agreement with institutional guidelines (approval number AKBE/146/2021) and written informed consent was obtained from the patient for publication of the details of the medical case and any accompanying images.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH (2020) Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 15(2):289–297. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580719>
2. Sawinski D (2014) The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1):96–105. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.007>
3. Luo X-D, Liu Q-F, Zhang Y, Sun J, Wang G-B, Fan Z-P, Yi Z-S, Ling Y-W, Wei Y-Q, Liu X-L (2011) Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: etiology and pathogenesis. *Blood Cells Mol Dis* 46(2):182–187
4. John EE, Roy S, Devasia AJ, Karuppusami R, Jose N, Mani SSR, Eapen JJ, Yusuf S, Thomas A, Valsan AT, David VG, Mathews V, George Biju, Varughese S, Alexander S (2023) Patterns of renal dysfunction and profile of kidney biopsies in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Glomerular Dis* 3(1):98–115
5. Chen RY, Li XZ, Lin Q, Tang HY, Cui NX, Jiang L, Dai XM, Chen WQ, Deng F, Hu SY, Zhu XM (2023) Pathological evaluation of renal complications in children following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 23(1):186
6. Fuyama M, Ikeda H, Isoyama K (2013) A case of focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 55(1):83–89

7. Foti C, Barberi S, Stoppacciaro A, Punzo G, Menè P (2009) Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of graft-versus-host disease. *Nat Rev Nephrol* 5(4):236–240
8. Yap DYH, Lie D, Lau T, Tang A, Chan G, Chan TSY, Sim J, Lie AKW, Chan TM (2022) Clinico-pathological correlations and outcomes of *de novo* glomerular diseases in patients after haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Kidney J* 16(6):976–984
9. Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, Fineman R, Haddad N, Okasha D, Henig I, Leiba R, Rowe JM, Ofiran Y (2016) Adult nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: renal pathology is the best predictor of response to therapy. *Biol Blood Marrow Transpl* 22(6):975–981
10. Fraile P, Vazquez L, Caballero D, Garcia-Cosmes P, López L, San Miguel J, Tabernero JM (2013) Chronic graft-versus-host disease of the kidney in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 91(2):129–134
11. Beshensky D, Pirst P, Holtzman NG, Steinberg SM, Mays JW, Cowen EW, Comis JE, Joe GO, Magone MT, Schulz E, Waldman MA, Pavletic SZ (2023) Predictors and significance of kidney dysfunction in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 58(10):1112–1120
12. Caza TN, Jhaveri KD (2023) Glomerular diseases post-hematopoietic stem cell transplantation: pathologic spectrum and plausible mechanisms. *Clin Kidney J* 16(6):896–900
13. Cho YH, Kang SH, Kim Y (2013) De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Kidney Res Clin Pract* 32(3):121
14. Strohehn S, Seethapathy H, Rusibamayita N, Strohehn I, Lee M, Hobbs G, Keyzner A, Jhaveri KD, Sise ME (2020) Acute kidney injury after ruxofitinib: common complication, uncommon cause. *Am J Hematol* 95(7):E181–E183
15. Ai S, Wen Y, Fan X, Hua T, Ye W, Li X, Qin Y (2024) Case report: Nephrotic syndrome and portal hypertensive ascites after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a rare manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Front Immunol* 16(15):1464616

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Aleksandra Kaszyńska¹ · Małgorzata Kępska-Dziłłńska¹ · Ewa Karakulska-Prystupluk² · Agnieszka Perkowska-Ptasńska³ · Jolanta Małyszko¹ 

✉ Jolanta Małyszko
jolmat@poczta.onet.pl

¹ Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland

² Department of Hematology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland

³ Department of Pathology, Medical University of Warsaw, Pawinskiego 3, 02-097 Warsaw, Poland

7. Podsumowanie

Przedstawiony cykl publikacji stanowi kompleksową ocenę wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Uzyskane wyniki potwierdzają, że powikłania nefrologiczne pozostają istotnym problemem klinicznym w tej grupie chorych, a ich wczesna diagnostyka wymaga zastosowania bardziej czułych narzędzi niż tradycyjnie stosowane wskaźniki funkcji nerek, takie jak stężenie kreatyniny czy wartość szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że stężenia PENK, RBP4 oraz UMOD są istotnie podwyższone u pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z osobami zdrowymi. PENK i RBP4 wykazywały zależność od parametrów funkcji nerek, co wskazuje na ich potencjalną przydatność w identyfikacji wczesnych, często subklinicznych etapów uszkodzenia nerek. Szczególnie istotna wydaje się rola PENK jako markera filtracji kłębuszkowej oraz RBP4 jako wskaźnika uszkodzenia cewek proksymalnych, zwłaszcza w populacji pacjentów narażonych na nefrotoksyczne działanie chemioterapii i leczenia immunosupresyjnego. W przeciwieństwie do tych biomarkerów, DKK3 nie wykazał związku z parametrami funkcji nerek, co ogranicza jego zastosowanie diagnostyczne w badanej populacji.

Przeprowadzone analizy potwierdziły również wysoką częstość współwystępowania przewlekłej choroby nerek i niedokrwistości u pacjentów po transplantacjach. Wykazano zależność pomiędzy występowaniem niedokrwistości a pogorszeniem funkcji nerek, co podkreśla znaczenie kompleksowej oceny nefrologicznej i hematologicznej tej grupy chorych. Przedstawiony opis przypadku pacjentki z ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych po allo-HSCT zwraca uwagę na złożoność patogenezy nefropatii potransplantacyjnych oraz podkreśla kluczową rolę biopsji nerki w procesie diagnostycznym, prognostycznym i terapeutycznym.

Istotnym walorem przedstawionej rozprawy jest jej nowatorski charakter. Dotychczas liczba badań oceniających nowe biomarkery uszkodzenia nerek w populacji pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych była ograniczona, a dostępne doniesienia obejmowały najczęściej niewielkie grupy chorych lub koncentrowały się na pojedynczych markerach. W porównaniu z innymi populacjami transplantacyjnymi, zwłaszcza biorcami przeszczepów narządowych, pacjenci po allo-HSCT pozostają grupą stosunkowo słabo scharakteryzowaną pod względem zastosowania biomarkerów uszkodzenia nerek. Przedstawiony cykl publikacji należy do pierwszych opracowań oceniających

jednocześnie PENK, RBP4, UMOD oraz DKK3 w tej szczególnej grupie chorych, dostarczając nowych danych dotyczących ich potencjalnej wartości diagnostycznej i klinicznej.

Należy jednak podkreślić ograniczenia przeprowadzonych badań. Analizy miały charakter jednośrodkowy i zostały przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentów, co może ograniczać możliwość uogólnienia uzyskanych wyników. Ponadto przekrojowy charakter badań oraz brak długoterminowej obserwacji nie pozwalają na pełną ocenę wartości prognostycznej analizowanych biomarkerów oraz ich znaczenia dla odległych wyników leczenia.

Pomimo tych ograniczeń uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie panelowej oceny biomarkerów obejmujących różne aspekty funkcji nerek — filtrację kłębuszkową, uszkodzenie cewek nerkowych oraz rezerwę czynnościową nefronów — może umożliwić wcześniejsze rozpoznawanie uszkodzenia nerek i skuteczniejszą identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem przewlekłej choroby nerek po allo-HSCT. Wyniki pracy stanowią podstawę do dalszych wielośrodkowych badań nad wykorzystaniem biomarkerów molekularnych w diagnostyce, monitorowaniu oraz personalizacji postępowania nefroprotekcyjnego u pacjentów po transplantacjach.

8. Wnioski

1. Pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych wykazują cechy utrzymującego się, często subklinicznego uszkodzenia nerek, niewystarczająco odzwierciedlanego przez tradycyjne wskaźniki funkcji nerek, takie jak stężenie kreatyniny i wartość eGFR.
2. Proenkefalina A stanowi obiecujący biomarker filtracji kłębuszkowej, wykazujący istotny związek z funkcją nerek i potencjalną przydatność w identyfikacji pacjentów zagrożonych progresją przewlekłej choroby nerek.
3. Białko wiążące retinol 4 jest czułym markerem uszkodzenia cewek proksymalnych i może umożliwiać wykrywanie subklinicznych zaburzeń czynności nerek przed wystąpieniem zmian w klasycznych parametrach laboratoryjnych.
4. Uromodulina może odzwierciedlać obecność zmian nerkowych po allo-HSCT, jednak jej znaczenie diagnostyczne i prognostyczne wymaga dalszych badań.
5. Dickkopf-3 nie wykazał przydatności w ocenie wczesnego uszkodzenia nerek w badanej populacji pacjentów po allo-HSCT.
6. Przewlekła choroba nerek i niedokrwistość często współistnieją u pacjentów po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, a obecność niedokrwistości wiąże się z gorszą funkcją nerek.
7. Biopsja nerki pozostaje ważnym narzędziem diagnostycznym w różnicowaniu i ocenie zaawansowania nefropatii potransplantacyjnych oraz stanowi istotne uzupełnienie diagnostyki opartej na biomarkerach.
8. Zastosowanie panelowej oceny biomarkerów uszkodzenia nerek może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznawania powikłań nefrologicznych po allo-HSCT oraz wspierać indywidualizację postępowania nefroprotektoryjnego.

9. Piśmiennictwo

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the ADQI Group. *CritCare*. 2004;8(4):R204–12.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *CritCare*. 2007;11(2):R31.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
4. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *NephronClinPract*. 2012;120(4):c179–84.
5. Wang J, Ji J, Wang Y, Liu J, Wang Y, Sun Y, et al. Acute kidney injury in adult liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):278.
6. Belcher JM, Parikh CR, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: epidemiology, mechanisms, and management. *Clin J Am SocNephrol*. 2013;8(7):1179–87.
7. Khush KK, Menza RL, Babcock WD, Zaroff JG. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *J HeartLung Transplant*. 2012;31(1):111–8.
8. Greenberg JH, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook HR, Krawczeski CD, Li S, et al. Kidney outcomes 5 years after pediatric cardiac surgery: The TRIBE-AKI Study. *Am J Transplant*. 2022;22(7):1701–12.
9. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic RM, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury in liver transplant recipients: incidence and outcome in a single center. *LiverTranspl*. 2008;14(11):1554–62.

10. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *LiverTranspl.* 2009;15(5):475–83.
11. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver–kidney transplantation summit: current state and future directions. *KidneyInt.* 2016;89(3):569–78.
12. Kanduri SR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, Mao MA, Kashani K. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2020;113(9):621–32.
13. 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(2):289–297. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2256–67.
14. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):426–445. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Ricci Z, Prowle JR, Schetz M, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *IntensiveCare Med.* 2017;43(6):855–66.
15. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EA, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J RespirCritCare Med.* 2017;195(6):784–91.
16. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Garla V, et al. Diagnostics, risk factors, treatment and outcomes of acute kidney injury in a new paradigm. *J Clin Med.* 2020;9(4):1104.
17. Kanduri SR, Kovvuru K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, Garla V, et al. Kidney recovery from acute kidney injury after hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2021;13(1):e12418.
18. Coca SG, King JT Jr, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *KidneyInt.* 2010;78(9):926–33.

19. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. *CritCare*. 2013;17(1):204.
20. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am SocNephrol*. 2009;20(3):672–9.
21. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff TH. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):554–72.
22. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cel cyclear rest biomarkers in humana cute kidney injury. *CritCare*. 2013;17(1):R25.
23. Hong CY, Hughes K, Chia KS, Ling SL. Urinary retinol-binding protein as a marker of tubular dysfunction in diabetic nephropathy. *DiabetesCare*. 2000;23(7):1001–4.
24. Beunders R, van Groenendaal R, Leijte GP, Kox M, Pickkers P. Proenkephalin as a marker for acute kidney injury in critically ill patients. *CritCare Med*. 2021;49(3):e259–70.
25. Schunk SJ, Floege J, Fliser D, Speer T. Dickkopf-3: a novel biomarker and therapeutic target for kidney disease? *J Am SocNephrol*. 2021;32(4):799–816.
26. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Uromodulin as a biomarker of kidney function and kidney injury. *Biomarkers*. 2016;21(6):492–9.
27. George B, Joy MS, Aleksunes LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2018;243(3):272–282. doi:10.1177/1535370217745302
28. Jeon HJ, Shin DH, Oh J, Kee YK, Park JY, Ko K, et al. Urinary Retinol-Binding Protein 4 Is Associated With Renal Function and Rapid Renal Function Decline in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2022;54(2):396–401.
29. Ng LL, Squire IB, Jones DJL, Cao TH, Chan DCS, Sandhu JK, et al. Proenkephalin and prognosis in acutekidneyinjury. *J Am CollCardiol*. 2014;63(4):379–88.

30. Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option? *Diagnostics*. 2024;14:2364. doi:10.3390/diagnostics14212364
31. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin CritCare*. 2006;12(6):531–7.
32. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am SocNephrol*. 2009;4(2):481–508.
33. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):581–589. doi:10.1681/ASN.2005090993.
34. Stangou M, Stangou AJ, Papagianni A, Bantis C, Kalikaki A, Korelidou L, et al. Urinary Dickkopf-3 as a marker of progression in chronickidneydisease. *NephrolDial Transplant*. 2020;35(10):1776–84
35. Fernando H, Naughton DP, Winyard PG. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *PharmacolTher*. 2014;142(3):262–72.
36. Obermüller N, Hamar P, Tögel F, Rohde F, Burckhardt BC, Hauser IA, et al. Early detection of tacrolimus-induced kidney injury using urinary biomarkers. *Transplantation*. 2020;104(5):1023–31.
37. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and clinical utility. *Clin J Am SocNephrol*. 2015;10(1):147–55.
38. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Biomarkers for acute kidney injury: whereare we now? *NephrolDial Transplant*. 2024;39(1):12–23.
39. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. Late effects of hematopoietic cell transplantation. *Cancer J*. 2012;18(3):265–72.
40. Abboud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, et al. Severe transplant-associated thrombotic microangiopathy after HSCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1227–34.

41. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in chronic kidney disease. *J Am SocNephrol.* 2012;23(10):1631–4.
42. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943.
43. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085–98.
44. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019–32.
45. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Guasch A, Bunnapradist S. Anemia after kidney transplantation: etiology and management. *Clin J Am SocNephrol.* 2016;11(9):1642–51.
46. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. Hemoglobin levels and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1191–7.
47. Sawinski D. *The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation.* *AdvChronicKidneyDis.* 2014;21(1):96–105.
48. Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, et al. Adult nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: renal pathology is the best predictor of response to therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(6):975–981
49. Luo X-D, Liu Q-F, Zhang Y, et al. *Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: etiology and pathogenesis.* *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(2):182–187.
50. John EE, Roy S, Devasia AJ, et al. Patterns of renal dysfunction and profile of kidney biopsies in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Glomerular Dis.* 2023;3(1):98–115.

10. 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 Małyszko
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 dentysty (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

11. Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Jolanta Małyszko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Ewa Karakulska-Prystupiak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją, pomoc w rekrutacji grupy pacjentów. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

dr n.med. EWA KARAKULSKA-PRYSTUPIAK
specjalista chorób wewnętrznych, hematologii i
transplantologii klinicznej
4957071

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med i n.o zdr. Małgorzata Kępska-Dzielińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w rekrutacji i pobieraniu próbek do badań laboratoryjnych, wsparcie merytoryczne przy przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej.

Dr n. med. Małgorzata Kępska-Dzielińska
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista nefrologii
2702412

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Inga Drożak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w przygotowaniu i opracowaniu danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

Inga Drożak

Warszawa 07.05.2026r.

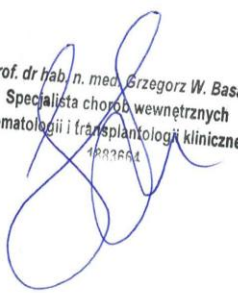
Prof dr hab. n. med Grzegorz Basak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej


prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak
Specjalista chorób wewnętrznych
hematologii i transplantologii klinicznej
1887664

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Agnieszka Tomaszewska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

dr n.med. Agnieszka Tomaszewska
Specjalista chorób wewnętrznych
hematologii, immunologii
i transplantologii klinicznej
1697180

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n. med Żórawski Marcin

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „One Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w oznaczeniu badań laboratoryjnych oraz nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%
Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników
Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Jolanta Małyszko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Ewa Karakulska-Prystupiuł

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją, pomoc w rekrutacji grupy pacjentów. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

dr n.med. EWA KARAKULSKA-PRYSTUPIUŁ
specjalista chorób wewnętrznych, hematologii i
transfuzjologii klinicznej
495704

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med i n.o zdr. Małgorzata Kępska-Dzilińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w rekrutacji i pobieraniu próbek do badań laboratoryjnych, wsparcie merytoryczne przy przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej.

Dr n. med. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista nefrologii
2702412

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Jakubowska Zuzanna

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w przygotowaniu i opracowaniu danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

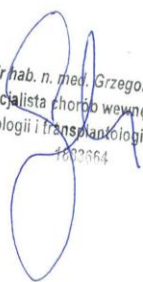
Prof dr hab. n.med Grzegorz Basak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej


prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak
Specjalista chorób wewnętrznych
hematologii i transplantologii klinicznej
1632364

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Agnieszka Tomaszewska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

dr n.med. Agnieszka Tomaszewska
Specjalista chorób wewnętrznych
hematologii, immunologii
i transplantologii klinicznej
1697180

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Żórawski Marcin

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Markers of Kidney Injury: Proenkephalin A and Uromodulin, but Not Dickkopf-3, Are Elevated in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w oznaczeniu badań laboratoryjnych oraz nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określám jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Jolanta Małyszko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Ewa Karakulska-Prystupiak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją, pomoc w rekrutacji grupy pacjentów. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 12%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

dr n.med. EWA KARAKULSKA-PRYSTUPIAK
specjalista chorób wewnętrznych, hematologii i
transplantologii klinicznej
4957071

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med i n.o zdr. Małgorzata Kępska-Dzilińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w rekrutacji i pobieraniu próbek do badań laboratoryjnych, wsparcie merytoryczne przy przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej.

Dr n. med. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista nefrologii
2702412

Warszawa 07.05.2026r.

Dr hab. n.med Ewa Wojtaszek

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

Dr hab. n.med.
Ewa Wojtaszek
specjalista chorób wewnętrznych
1759962

Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Grzegorz Basak

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak
Specjalista chorób wewnętrznych
hematologii i transplantologii klinicznej



Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Zbigniew Gałązka

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Sławomir Nazarewski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Anemia in Patients After Stem Cell Transplantation and in Kidney Transplant Recipients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad badaniem i publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 1%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określłam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

Sławomir Nazarewski

Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n.med Jolanta Małyszko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 55% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med Ewa Karakulski-Prystupik

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi nadzór merytoryczny nad publikacją, pomoc w rekrutacji grupy pacjentów. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

EWY KARAKULSKA-PRYSTUPIK
specjalista chorób wewnętrznych, hematologii i
transplantologii klinicznej
4957071

Warszawa 07.05.2026r.

Dr n.med i n.o zdr. Małgorzata Kępska-Dzilińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi wsparcie merytoryczne przy przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa, analizę i interpretację danych oraz krytyczną analizę zgromadzonych wyników

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej

Dr n. med. Małgorzata Kępska-Dzilińska
Specjalista chorób wewnętrznych
Specjalista nefrologii
2702412

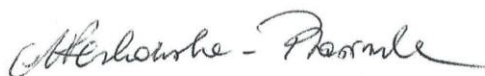
Warszawa 07.05.2026r.

Prof dr hab. n. med Agnieszka Perkowska-Ptasińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Kidney failure in the course of focal segmental glomerulonephritis in a patient after alloHSCT - a case study and review of the literature” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi pomoc w uzyskaniu obrazów histopatologicznych do publikacji oraz nadzór merytoryczny nad publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%

Wkład lek Aleksandry Kaszyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 60% obejmował koncepcje pracy, przygotowanie publikacji, przegląd piśmiennictwa
Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Aleksandry Kaszyńskiej



KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Patomorfologii

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska