

TERAPIE ONCO-EMATOLOGICHE E DANNO RENALE: DALLA SINDROME DA LISI TUMORALE ALLA NEFROPATIA POST-TRAPIANTO DI MIDOLLO

Sonia Pasquali, Lucio Manenti, Mariacristina Gregorini, Alfredo Stefani, Roberto Rustichelli

U.O. di Nefrologia e Dialisi, Arcispedale "S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Kidney damage caused by treatment for hematological malignancies: from tumor lysis syndrome to post-transplant kidney failure

In the wide spectrum of therapies for hematological malignancies, hematopoietic stem cell transplantation, whether autologous or allogeneic, is a common procedure. In addition to other transplant-related organ toxicities, renal failure is a common complication following transplantation. This paper discusses the incidence, timing, etiologies, risk factors and prognosis of renal failure associated with three commonly used transplantation procedures: myeloablative autologous, myeloablative allogeneic, and non-myeloablative allogeneic transplantation. The epidemiology and prognosis of renal failure are different after these three procedures. Severe renal failure occurs with all three varieties, but the frequency increases from myeloablative autologous to non-myeloablative allogeneic to myeloablative allogeneic. In all three types of transplantation, the mortality is clearly associated with the severity of renal injury, and it is greater than 80% when dialysis is required. Strategies to improve renal failure following transplantation may have a beneficial impact on these patients. Reduction of acute renal failure will likely reduce the severity of non-renal organ dysfunction, the incidence and severity of chronic kidney disease, and the mortality.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal insufficiency, Hepatic veno-occlusive disease, Thrombotic microangiopathy, Tumor Lysis syndrome, Hematopoietic stem cell transplantation

PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale, Malattia veno-occlusiva epatica, Microangiopatia trombotica, Sindrome da lisi tumorale, Trapianto di midollo

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Sonia Pasquali
U.O. di Nefrologia e Dialisi
Arcispedale "S. Maria Nuova"
Viale Risorgimento 80
42123 Reggio Emilia
e-mail: pasquali.sonia@asmn.re.it

INTRODUZIONE

Poiché le terapie onco-ematologiche rappresentano un capitolo estremamente variegato ed eterogeneo, faremo fuoco prevalentemente sul trapianto di midollo e la chemioterapia ad esso correlata per poi analizzare le tipologie di danno renale secondario a tali procedure.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta una strategia terapeutica di sempre più frequente applicazione nel trattamento delle patologie di ordine ematologico (Tab. I). Il danno renale secondario è una complicanza importante del decorso post-trapianto le cui ricadute prognostiche possono essere severe sia in termini di morbilità che di mortalità.

L'incidenza, l'eziologia e l'entità del danno renale variano comunque in modo significativo a seconda della tempistica di comparsa e della tipologia di trapianto

utilizzata. Esistono, infatti, differenti tecniche trapiantologiche che dipendono dal tipo di cellule emopoietiche utilizzate (cellule del paziente stesso: trapianto autologo, cellule di donatori consanguinei o non, trapianto allogenico) e dal regime di condizionamento utilizzato (mieloablativo o non) (1, 2).

TRAPIANTO DI MIDOLLO

I tipi di trapianto di midollo comunemente utilizzati sono tre: mieloablativo autologo (comunemente detto autologo), mieloablativo allogenico (allogenico), non mieloablativo allogenico (miniallo). Negli ultimi 5 anni sono stati eseguiti annualmente circa 30000 trapianti autologhi, 15000 mieloablativi allogenici e 1350 non mieloablativi allogenici (3).

La mieloablazione è finalizzata a due obiettivi: l'era-

TABELLA I - INDICAZIONI ALLE DIFFERENTI TIPOLOGIE DI TRAPIANTO DI MIDOLLO

AUTOLOGO	ALLOGENICO
	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Mielogenica Acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocitica Acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Non-Hodgkin 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome Mielodisplasica
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma di Hodkin 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Non-Hodgkin
	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Mielogenica Cronica
	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocitica Cronica

dicazione della malattia ematologica di base e una adeguata immunosoppressione per prevenire il rigetto. In considerazione dell'elevata tossicità correlata agli schemi mieloablativi (nausea, vomito, diarrea, mucositi, neuropatie, malattia veno-occlusiva epatica, ecc.), questo tipo di trapianto trova indicazione nel paziente giovane (<50 anni) ed in assenza di comorbidità importanti. Per i pazienti di età >60 anni, sono riservati schemi di trattamento meno tossici, caratterizzati da più bassi dosaggi chemioterapici e/o di irradiazione con l'obiettivo di garantire una immunosoppressione modulata in modo tale da tollerare il trapianto pure in assenza dell'eradicazione del clone anomalo.

INCIDENZA E TEMPSTICA DELL'INSUFFICIENZA RENALE POST-TRAPIANTO

La prima segnalazione di danno renale secondario a trapianto di midollo in una casista consistente è di Zager et al. (1). Si tratta di 272 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (89%) e autologo (11%). Dopo un periodo medio di 14 giorni, circa la metà dei casi (53%) sviluppa insufficienza renale.

Negli anni successivi numerose pubblicazioni riportano, con una tempistica sovrapponibile, una incidenza elevata di insufficienza renale, soprattutto post-trapianto di tipo allogenico (3-8).

Va sottolineato infatti che la complicanza renale nei pazienti sottoposti a trapianto autologo è nettamente inferiore rispetto a quanto si riscontra nei trapianti allogenici (Tab. II).

Le ragioni sono almeno due: da un lato l'assenza di rigetto e quindi la minore nefrotossicità diretta e indiretta correlata ai farmaci, dall'altro un adattamento più veloce con un più breve periodo di citopenia e di utilizzo di farmaci nefrotossici, soprattutto antimicrobici.

Allo stesso modo i trapianti non-mieloablativi condizionano lo sviluppo di insufficienza renale circa cinque

TABELLA II - INCIDENZA DI INSUFFICIENZA RENALE NELLE TRE DIFFERENTI TIPOLOGIE DI TRAPIANTO DI MIDOLLO

TIPOLOGIA DI TRAPIANTO	INSUFFICIENZA RENALE (% pazienti)
Mieloablato Autologo	22
Mieloablato Allogenico	77
Non Mieloablato Allogenico	43

volte meno rispetto ai trapianti mieloablativi (Tab. II); è nettamente inferiore infatti l'incidenza di complicanze come le sovra-infezioni, l'anemia severa, l'iperbilirubinemia, ecc.

PATOGENESI

Diversi sono i fattori che contribuiscono alla patogenesi del danno renale così riassumibili: sindrome da lisi tumorale, sepsi, malattia veno-occlusiva epatica, sindrome emolitico-uremica, tossicità da inibitori della calcineurina, rigetto (GVHD-Graft Versus Host Disease).

SINDROME DA LISI TUMORALE

È un disordine metabolico prodotto in genere dalla rapida distruzione delle cellule tumorali quale esito della chemioterapia. Si verifica più frequentemente nelle patologie ematologiche come la leucemia e il linfoma non-Hodgkin (5-20% dei casi), è spesso causa di insufficienza renale, ma soprattutto può mettere a rischio la vita del paziente.

In letteratura non esistono ancora forti evidenze sui criteri diagnostici, la stratificazione del rischio, la profilassi, il monitoraggio e il trattamento di tale complicanza (9).

Sul piano laboratoristico si tratta di una sindrome caratterizzata da iperuricemia (da distruzione del DNA), iperpotassiemia (da distruzione del citosol), iperfosforemia (da distruzione proteica) e ipocalcemia (secondaria all'iperfosforemia). Sul piano clinico si può manifestare con insufficienza renale, alterazioni del ritmo cardiaco, epilessia. La contemporanea presenza di almeno uno di questi segni clinici, unitamente alle alterazioni laboratoristiche sopra citate, rappresentano i criteri di definizione della sindrome da lisi tumorale più frequentemente utilizzati (10).

In base alla severità dei quadri clinici di presentazio-

TABELLA III - GRADING DEI QUADRI CLINICI DI PRESENTAZIONE DELLA SINDROME DA LISI TUMORALE

Grading	Quadri clinici di presentazione
GRADO I	<ul style="list-style-type: none"> • VFG 30-45 mL/min • Aritmie cardiache non meritevoli di trattamento • Non crisi epilettiche
GRADO II	<ul style="list-style-type: none"> • VFG 10-30 mL/min • Aritmie cardiache non meritevoli di trattamento urgente • Crisi epilettiche ben controllate dalla terapia
GRADO III	<ul style="list-style-type: none"> • VFG 10-20 mL/min • Aritmie cardiache sintomatiche e non controllate dal trattamento • Crisi epilettiche con alterazioni dello stato di coscienza e scarsamente controllate dal trattamento
GRADO IV	<ul style="list-style-type: none"> • VFG <10 mL/min • Aritmie cardiache che mettono a rischio la vita del paziente • Crisi epilettiche prolungate, ripetitive e di difficile controllo

ne viene poi utilizzata una stadiazione che varia dal grado I al grado IV, corrispondente alle complicanze cliniche più gravi (Tab. III).

I pazienti a rischio di sviluppare la sindrome da lisi tumorale sono caratterizzati da:

- fattori correlati all'ospite (co-morbidità): disidratazione, iponatriemia, nefropatie pre-esistenti;
- fattori correlati alla patologia di base (neoplasie ad elevata e rapida risposta alla terapia): leucemia linfoblastica acuta, linfoma di Burkitt, ecc.;
- fattori correlati alla terapia: poli-chemioterapia intensiva come cisplatino, metotrexate, ecc.

Per quanto riguarda gli approcci terapeutici da utilizzare in questa complicanza, la profilassi rappresenta la strategia più efficace in termini di riduzione della frequenza e della severità degli episodi di sindrome da lisi tumorale. È raccomandata in tutti i pazienti con patologia ematologica che saranno sottoposti a chemioterapia e prevede: idratazione, alcalinizzazione delle urine, terapia ipouricemizzante con allopurinolo (che riduce la formazione di acido urico ma non lo degrada) o *rasburicase* nei casi ad alto rischio (che consente una rapida e completa degradazione dell'acido urico ad allantoina) (9).

Per i pazienti che hanno già presentato un quadro di sindrome da lisi tumorale è opportuna una consulenza nefrologica prima del ritrattamento con chemioterapia (9).

I parametri laboratoristici da monitorare nei pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale sono: LDH, acido urico, elettroliti plasmatici, indici funzionali renali, bilancio calcio-fosforo, emocromo, esame urine, emogasanalisi e albuminemia con una tempistica variabile da ogni 6 ad ogni 12/24 ore a seconda della stadia-

zione del paziente.

Una volta che la sindrome si manifesta clinicamente è mandatorio cercare di correggere prontamente le alterazioni metaboliche per ottenere la risoluzione/miglioramento dei sintomi.

Restano oggetto di discussione:

- l'utilizzo del calcio gluconato che porta alla precipitazione tissutale e renale di calcio-fosfato per cui non è consigliabile per la correzione di ipocalcemie moderate;
- la correzione dell'iperuricemia mediante allopurinolo o *rasburicase*;
- l'indicazione, la tempistica e la tipologia per il trattamento dialitico sostitutivo.

SEPSI

I pazienti trapiantati sono ad alto rischio di setticemia batterica e fungina in considerazione della severa neutropenia, esito dell'ablazione midollare secondaria alla radio-chemioterapia. La vasodilatazione che la sepsi comporta, determina una ipoperfusione renale che, unitamente al danno renale mediato dalla liberazione di citochine e dall'attivazione del complemento, innesca l'insufficienza renale secondaria.

Per di più gli stessi farmaci utilizzati per il trattamento della sepsi possono contribuire alla nefrotossicità.

A sottolineare l'importanza della sepsi nella genesi dell'insufficienza renale post-trapianto, va ricordato che i pazienti che svilupperanno la complicanza renale presentano una più alta incidenza di febbre rispetto a coloro che resteranno normofunzionanti (93

vs 50%) oltre che di emocolture positive entro 48 ore prima dell'incremento degli indici funzionali renali (63 vs 0%) (1).

MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA

È causata dal danno endoteliale delle venule epatiche indotto dalla radio-chemioterapia che determina una trombosi venosa con conseguente ipertensione portale. Clinicamente si manifesta con una ritenzione idrica ed una ridotta escrezione di sodio responsabili di edemi periferici ed incremento del peso corporeo con un quadro molto simile alla sindrome epato-renale (11). Frequentemente si associano epatomegalia e ascite. Dal punto di vista laboratoristico sono presenti iperbilirubinemia e incremento delle transaminasi.

I fattori che espongono i pazienti al rischio di malattia veno-occlusiva epatica sono: età avanzata, epatopatie pre-esistenti, febbre, sieropositività per il citomegalovirus, farmaci (estrogeni, progestinici, metotrexate, ecc.).

Si tratta di una epatopatia che complica più frequentemente il decorso del trapianto mieloablattivo allogenico rispetto al trapianto autologo (14-54% contro 4-7%) mentre è pressoché assente nel trapianto non mieloablattivo (3). È chiaro che differenze di incidenza così significative sottolineano il ruolo chiave della terapia di condizionamento nella patogenesi della complicanza epatica (6).

La prevenzione mediante infusione con eparina e/o la terapia con acido ursodesossicolico, in associazione con la chemioterapia di condizionamento, sembrano offrire buoni risultati terapeutici (3).

SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Si tratta di una complicanza di difficile inquadramento diagnostico perché è caratterizzata da sintomi aspecifici per questa tipologia di pazienti, come l'anemia, la piastrinopenia, l'insufficienza renale, le alterazioni neurologiche, ecc. Controlli ripetuti dell'emoglobina e del numero di schistociti sono quindi mandatori (3). L'epoca di sviluppo è in genere intorno alla 3^o-14^o settimana post-trapianto (12).

L'incidenza riportata in letteratura è estremamente variabile, dallo 0 al 74%, proprio per l'aspecificità dei criteri diagnostici. In generale è inferiore nel trapianto autologo e addirittura trascurabile nel trapianto non-mieloablattivo (12). L'eziologia si fa risalire al danno endoteliale causato dagli inibitori della calcineurina, dai chemioterapici ad alte dosi, dall'irradiazione *total body*. La plasmaferesi viene utilizzata nel trattamento di questa complicanza, anche se la percentuale di

risposta terapeutica è nettamente inferiore rispetto a quanto si ottiene nella forma classica (variabile dal 70 al 75%) (3).

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Come è ampiamente noto si tratta di una categoria di farmaci utilizzata come terapia antirigetto, in genere in associazione con il metotrexate nel trapianto mieloablattivo allogenico e con gli steroidi nel trapianto non-mieloablattivo. Sono potenti vasocostrittori che inducono un danno renale secondario, significativamente correlato con le concentrazioni sieriche del farmaco (2). Gli aggiustamenti del dosaggio debbono quindi essere accurati in modo da mantenere la terapia in *range*, soprattutto in presenza di insufficienza renale (3).

RIGETTO (GVHD)

Nonostante il coinvolgimento renale non sia classicamente incluso nei danni d'organo secondari alla reazione da rigetto, lo sviluppo di una complicanza renale può essere correlato ad una GVHD attraverso la liberazione di citochine e/o meccanismi immuno-mediati. Studi sperimentali (13) e clinici (14) sostengono questa ipotesi. Per di più nella patogenesi del danno renale sembrano essere coinvolti non solo i T-Linfociti citotossici, ma anche i B-Linfociti con la conseguente produzione anticorpale. Segnalazioni sempre più frequenti della letteratura riportano, infatti, il riscontro di patologie glomerulari come la glomerulonefrite membranosa, in cui il danno è classicamente anticorpo-mediato, in corso di GVHD sia da trapianto autologo che allogenico. Vanno inoltre segnalati i buoni risultati terapeutici ottenuti mediante il trattamento con rituximab nei pazienti affetti da glomerulonefrite membranosa post-trapianto di midollo come ulteriore sostegno al ruolo dei B linfociti in questo contesto (14).

PROGNOSI

Mortalità

Zager et al. (1) hanno notato per primi una significativa differenza nella mortalità associata ai differenti gradi di insufficienza renale post-trapianto. Nei pazienti normofunzionanti la mortalità era, infatti, del 17%, per poi raggiungere valori pari al 37 e all'84% rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale non-dialisi dipendente e nei pazienti con necessità di dialisi. *Reports* successivi hanno confermato che il grado di insufficienza renale è associato a differenti

percentuali di mortalità (3). Una meta-analisi che ha messo a confronto 1211 pazienti sottoposti a trapianto mieloablattivo allogenico ha riscontrato che il rischio relativo di morte nei casi con insufficienza renale raddoppiava rispetto alla popolazione con normofunzione renale (15).

Una possibile giustificazione per questa prognosi così sfavorevole correlata all'insufficienza renale potrebbe essere lo stretto rapporto tra danno renale e coinvolgimento di organi extra-renali. L'insufficienza renale stessa, infatti, mediante la dismissione di citochine e l'attivazione della cascata immuno-mediata, è in grado di provocare danni d'organo a distanza (16). Lo stesso grado di coinvolgimento epatico, polmonare e gastro-enterico si incrementa con l'incrementarsi dell'entità dell'insufficienza renale (7, 8).

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Dopo 6-12 mesi dal trapianto mieloablattivo allogenico circa il 20% dei pazienti sviluppa insufficienza renale cronica. L'eziologia è verosimilmente multifattoriale. Il danno renale acuto post-trapianto certamente contribuisce allo sviluppo di insufficienza renale cronica nel medio-lungo termine come pure la terapia radiante mediante il danno interstiziale dose-dipendente (17-19).

Nel trapianto non mielo-ablattivo, lo sviluppo di insufficienza renale cronica è stato ben caratterizzato in uno studio retrospettivo di 122 pazienti trapiantati nel periodo 1998-2002 (18). Circa il 65% dei casi ha presentato insufficienza renale cronica (definita come una riduzione del filtrato glomerulare pari almeno al 25%) e il 22% ha raddoppiato i valori di creatinemia entro un anno dall'esecuzione del trapianto. Il fattore di rischio più strettamente correlato con l'insufficienza renale cronica era l'insufficienza renale acuta ($p=0.00005$). Altri fattori di rischio erano l'uso prolungato di ciclosporina e un quadro persistente di GVHD.

Per concludere, dopo questa analisi che vede coinvolte un ampio spettro di complicanze nella patogenesi del danno renale secondario a trapianto di midollo, va sottolineato il ruolo della biopsia renale (19). Grazie a questa tecnica, infatti, è possibile identificare con esattezza la natura del danno renale post-trapianto e instaurare le terapie più adeguate. Le lesioni istomorfologiche riportate in letteratura (14), per quanto su casistiche ancora limitate, sono eterogenee e fondamentalmente riconducibili a tre differenti momenti patogenetici, come sintetizzato nella Tabella IV: le lesioni correlate al trapianto, le glomerulopatie dovute a meccanismi immuno-mediati, le nefropatie secondarie alla recidiva della malattia ematologica di base.

TABELLA IV - CLASSIFICAZIONE EZIO-PATOGENETICA DELLE LESIONI ISTOLOGICHE RENALI OSSERVATE DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO

LESIONI ISTOMORFOLOGICHE RENALI

Correlate al Trapianto di Midollo

Microangiopatia trombotica
Necrosi tubulare acuta
Nefropatia interstiziale
Nefropatia vascolare

Da danno immuno-mediato

Glomerulopatia membranosa
Glomerulopatia a lesioni istologiche minime

Da recidiva/persistenza della malattia ematologica di base

Myeloma cast nephropathy
Amiloidosi AL

RIASSUNTO

Nell'ambito dell'ampio spettro delle terapie onco-ematologiche, il trapianto di midollo, autologo o allogenico, rappresenta ormai un trattamento ben consolidato per le malattie neoplastiche ematologiche. Il decorso clinico post-trapianto può complicarsi con il coinvolgimento renale secondario. In questo lavoro discuteremo dell'incidenza, della tempistica, dell'eziologia, dei fattori di rischio e della prognosi dell'insufficienza renale associata alle tre procedure trapiantologiche più comunemente utilizzate, trapianto mieloablattivo autologo, mieloablattivo allogenico e non-mieloablattivo allogenico. L'epidemiologia e la prognosi dell'insufficienza renale sono differenti nelle tre differenti procedure. La mortalità è comunque sempre associata alla severità del danno renale ed è >80% dei casi per la popolazione con insufficienza renale di entità tale da richiedere il trattamento dialitico sostitutivo. I pazienti che sopravvivono presentano un rischio elevato di nefropatia cronica come esito dell'insufficienza renale acuta. Le strategie terapeutiche che portano al miglioramento dell'insufficienza renale post-trapianto migliorano anche la prognosi di questi pazienti. Il recupero della funzione renale, infatti, sembra ridurre la severità della compromissione d'organo extra-rene, l'incidenza e l'entità dell'insufficienza renale cronica ed infine la mortalità.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 210-6.
2. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994; 46: 1443-58.
3. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 430-5.
4. Gruss E, Bernis C, Tomas JF, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factor and outcome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 473-9.
5. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062-8.
6. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, et al. Comparison of ARF after myeloablative and non myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 502-9.
7. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002; 62: 566-73.
8. Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, et al. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1868-76.
9. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93: 1877-85.
10. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
11. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255-67.
12. Roy V, Rizvi MA, Versely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 641-6.
13. Panoskaltis-Mortari A, Price A, Hermanson JR, et al. In vivo imaging of graft-versus-host-disease in mice. *Blood* 2004; 103: 3590-8.
14. Troxel ML, Pilapil M, Miklos DB, Higgins JP, Kambham N. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients. *Mod Pathol* 2008; 21: 396-406.
15. Parikh CR, McSweeney PA, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 2005; 67: 1999-2005.
16. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1549-58.
17. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 903-18.
18. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 89-94.
19. Boscutti G, Pizzolitto S, Patriarca F, De Maglio G, Bosco M, Boer E. Chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (4): 459-74.