

Infecção por Poliomavírus: tratamento com Cidofovir e Imunoglobulina Inespecífica, um esquema promissor?

Manuela Almeida, La Salette Martins, Leonídeo Dias, Frederico Silvestre*, Sofia Pedroso, Paula Pereira, Vítor Oliveira, António C. Henriques, António M. Sarmento, António Cabrita

Serviço de Nefrologia e *Serviço de Anatomia Patológica.
Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO

A infecção por poliomavírus é uma causa de nefrite intersticial associada a disfunção do enxerto renal. O tratamento é difícil, obrigando a redução da imunossupressão (IS). Mesmo assim assiste-se muitas vezes à inexorável perda do enxerto. O uso de Cidofovir em doses baixas foi descrito com sucesso em alguns casos.

Os autores descrevem dois casos de infecção por Poliomavírus, tratada com Cidofovir e imunoglobulina inespecífica (IGIV).

1. MCCL, 34 anos, sexo F, IRC secundária a nefropatia diabética. Submetida a transplante rim-pâncreas em Outubro 2001. IS com ATG, tacrolimus, sirolimus e prednisolona, com boa função dos dois enxertos. Dois anos após o transplante verificou-se agravamento da função renal (1,5 para 2,1 mg/dl creatinina), HTA e proteinúria. A biopsia renal revelou infecção por poliomavírus. Suspendeu-se o Sirolimus e a doente foi tratada com 6 ciclos quinzenais de Cidofovir (0,25mg/kg) e IGIV (0,5g/kg) num dos ciclos. No fim do tratamento apresentava função renal estabilizada (creat 1,7 mg/dL) e enxerto pancreático normofuncionante. Mantinha *decoy cells* na citologia urinária. Após 6 meses de follow up a função renal mantém-se estável (creat 1,6 mg/dL) e a citologia urinária é negativa.

2. FFP, 45 anos, sexo M, IRC secundária a

Recebido em: 28/04/2005

Aceite em: 11/11/2005

glomerulonefrite membranosa. Submetido a transplante renal em Junho 2003, com função imediata. IS com tacrolimus, MMF e prednisolona. Ao 5º dia pós-TR teve episódio de rejeição aguda tratada com corticóides. Cinco meses após o TR teve agravamento da função renal de 1,8 para 3,2 mg/dl de creatinina. A biopsia renal revelou infecção por Poliomavírus e rejeição borderline. Recebeu bólus de metilprednisolona, suspendeu-se MMF e iniciou tratamento com Cidofovir (0,5mg/Kg) e IGIV (0,5g/Kg), seis ciclos quinzenais. No fim do tratamento apresentava estabilização da função renal (creat 2,8 mg/dL). A citologia urinária não tinha *decoy cells* e a biopsia renal de controlo não apresentava sinais de infecção por poliomavírus. Ao fim de 4 meses de follow up, a função renal está estabilizada (creatinina 2,4 mg/dL).

A associação de Cidofovir e gamaglobulina à redução da IS, poderá ser um esquema promissor no tratamento desta infecção, contrariando a perda inexorável do enxerto.

Palavras chave: Cidofovir; disfunção do enxerto; imunoglobulina inespecífica; nefrite por poliomavírus; transplante renal.

SUMMARY

Polyomavirus nephritis: Treatment with cidofovir and intravenous immune globulin, a promising option?

Polyomavirus infection is widely recognized as an emerging cause of renal allograft dysfunction and even loss. The cornerstone of treatment is to decrease immunosuppressive medications. Antiviral treatment with cidofovir has been successfully used in some patients.

The authors report two patients with polyomavirus nephritis who have been treated with

cidofovir and intravenous immune globulin (IVIG).

1. MCCL, 34 years old, female, CRF caused by diabetic nephropathy. She received a double kidney pancreas transplant in October 2001. Immunosuppression was performed with ATG, tacrolimus, sirolimus and prednisolone, with a good function of both grafts. Two years after transplantation we noted renal graft dysfunction (1.5 to 2.1 mg/dL creatinine), arterial hypertension and proteinuria. A kidney allograft biopsy was performed and we found polyomavirus nephropathy. Sirolimus was discontinued and the patient was treated with cidofovir (0.25 mg/Kg), every two weeks for a total of six doses, and IVIG (0.5 g/Kg) with the second dose of cidofovir. At the end of treatment she had stabilized renal function (creatinine 1.7 mg/dL) and the pancreas graft was functioning well. There were decoy cells in the urine. Six months after, renal function is stabilized (creatinine 1.6 mg/dL) and no decoy cells are seen in the urine.

2. FFP, 45 years old, male, CRF caused by membranous glomerulonephritis. He received a renal transplant from a cadaver in June 2003. Immunosuppression was performed with tacrolimus, MMF and prednisolone. Initial allograft function was good. At the fifth day after transplantation he had an acute rejection episode which was treated with methylprednisolone pulses. Five months after renal transplantation a rise in serum creatinine from 1.8 mg/dL to 3.2 mg/dL was noted. A kidney allograft biopsy was performed and we founded polyomavirus nephritis and borderline rejection. He was treated with bolus of steroids, MMF was discontinued and cidofovir (0.5mg/Kg) and IVIG (0.5g/Kg) were administered every two weeks for a total of six doses. At the end of the treatment he presented stabilized graft function (creat 2.8 mg/dL). There were no decoy cells in the urine and the follow up biopsy had no signs of polyomavirus nephritis. 4 months after, renal function is stabilized

with creatinine 2.4 mg/dL and urinary cytology is negative for polioma.

Reduction of immunosuppressive therapy associated with the use of cidofovir and IGIV could be a promising scheme in the treatment of this infection, against the inexorable loss of the kidney graft.

Key Words: Cidofovir; graft dysfunction; intravenous immune globulin; polyomavirus nephropathy; renal transplant.

INTRODUÇÃO

Os poliomavírus são vírus DNA, da família *Papoviridae*, e compreendem os vírus BK, JC, altamente prevalentes no Homem, e o vírus dos símios, SV-40, também capaz de provocar infecção em humanos. A infecção por vírus BK tem recebido interesse crescente como causa de nefrite intersticial associada a disfunção e perda do enxerto renal. A frequência desta complicação varia entre 1 a 10%, e tem aumentado nos últimos anos¹⁻³. A sua incidência crescente encontra-se associada ao uso de esquemas imunossupressores mais potentes, em particular a associação tacrolimus (Tac) e micofenolato mofetil (MMF)⁴⁻⁶.

O tratamento assenta na redução da imunossupressão (IS), evoluindo com disfunção progressiva e perda do enxerto renal em cerca de 45% dos doentes¹⁻⁴. Estratégias terapêuticas adicionais têm sido investigadas. O uso de Cidofovir em doses baixas foi descrito com sucesso em alguns casos com estabilização da função do enxerto e sem nefrotoxicidade importante^{7,8}. A imunoglobulina inespecífica (IGIV), uma terapêutica reconhecida para algumas infecções víricas como pelo citomegalovirus, contem anticorpos específicos para

o poliomavírus BK e poderá ser uma opção terapêutica nesta infecção⁹.

Os AA descrevem dois casos de nefrite intersticial por poliomavírus, tratada com Cidofovir e IGIV. Discutem-se os factores de risco, técnicas de diagnóstico e estratégias terapêuticas nesta importante infecção.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

MCCL, doente de 34 anos, sexo feminino, com insuficiência renal crónica (IRC) secundária a nefropatia diabética. Evoluiu com síndrome nefrótico e hipertensão arterial grave. Iniciou programa regular de hemodiálise (PRHD) em Dezembro de 1997, após gestação com nascimento de nado vivo de 32 semanas.

Foi submetida a transplante duplo rim-pâncreas em Outubro de 2001. Imunossupressão com ATG, Tac, MMF, e prednisolona. Apresentou boa função dos dois enxertos. Teve alta ao 20º dia pós transplante com creatinina 0,7 mg/dL e glicemias normais, sem necessidade de insulino-terapia. O MMF foi substituído por sirolimus (SRL) um mês após o transplante por intolerância gastro-intestinal ao primeiro.

Dois anos após o transplante verificou-se agravamento progressivo da função renal de 1,5 mg/dL de creatinina sérica para 2,1 mg/dL no período de 4 meses, associado a HTA e proteinúria de 1 g/dia.

A citologia urinária apresentava células *decoy* (Fig 1). A biopsia renal revelou a presença de nefrite intersticial com células tubulares com núcleos volumosos com inclusões compatíveis com infecção por poliomavírus (Fig 2). A PCR qualitativa no sangue foi positiva para polioma BK.

Foi reduzida a dose de Tac com diminuição

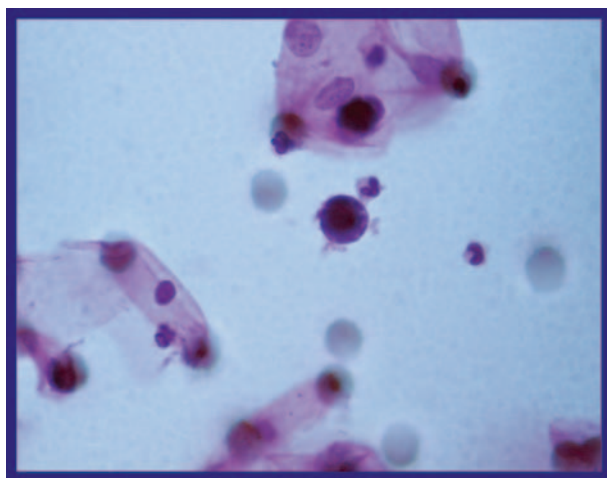


Figura 1: (HE 100x) Células *decoy* na citologia urinária (doente 1).

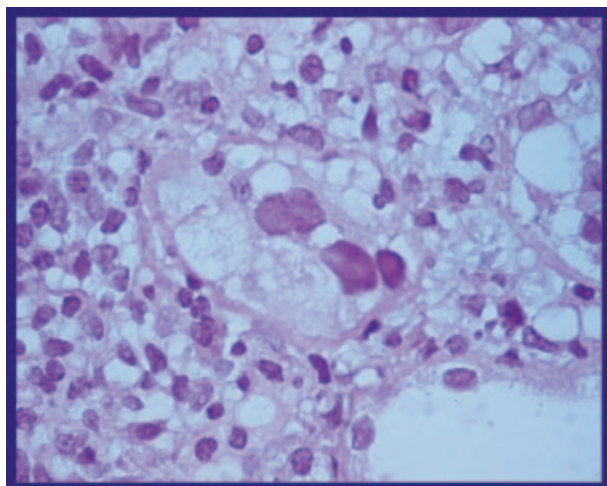


Figura 2: (HE, 100x) Infiltrado intersticial inflamatório por células mononucleares. Túbulo lesado com necrose acidófila e descamação de células necrosadas para o lúmen. Núcleos do epitélio tubular com inclusões víricas volumosas. (doente 1).

dos níveis séricos de $9,4 \pm 1,8$ para $6,2 \pm 1,0$ ng/mL. Suspendeu-se o sirolimus e a doente foi tratada com 6 ciclos quinzenais de Cidofovir (0,25 mg/Kg no primeiro ciclo e 0,5mg/Kg nos

seguintes) e IGIV (0,5g/Kg X 3 dias) no segundo ciclo.

No fim do tratamento apresentava função renal estabilizada (creat 1,7 mg/dL) e enxerto pancreático normofuncionante. Mantinha células *decoy* na citologia urinária. Não foi efectuada biopsia renal pós-tratamento. Actualmente, seis meses após a conclusão da terapêutica tem creatinina sérica de 1,6 mg/dL, a PCR no sangue é negativa e a citologia urinária deixou de apresentar células *decoy*.

Caso clínico 2

FFP, doente de 45 anos, sexo masculino, com IRC secundária a glomerulopatia membranosa diagnosticada em 1999. Iniciou PRHD em Dezembro de 2002.

Foi submetido a transplante renal em Junho 2003, com rim de cadáver. Teve função imediata. Imunossupressão com Tac, MMF e prednisona. Ao 5º dia pós-transplante teve um episódio de rejeição aguda (critérios clínicos, sem diagnóstico histológico) tratado com corticóides. Teve alta com creatinina 1,8 mg/dL.

Três meses após o TR verificou-se agravamento progressivo da função renal (creatinina sérica de 1,8 para 3,2 mg/dL em 4 meses). Apresentava células *decoy* na urina. A biopsia renal revelou rejeição borderline e células tubulares com inclusões víricas nucleares compatíveis com infecção por Poliomavírus (Fig 3). A pesquisa qualitativa por PCR no sangue foi positiva para poliomavírus BK.

Foi submetido a terapêutica com 3 bólus de metilprednisolona, 500 mg, suspendeu-se o MMF, e foi diminuída a dose de Tac, com redução dos níveis plasmáticos de $9,8 \pm 0,3$ para $6,4 \pm 1,2$ ng/ml. Iniciou tratamento com Cidofovir (0,5mg/Kg) e IGIV (0,5g/Kg X 3 dias), seis ciclos quinzenais.

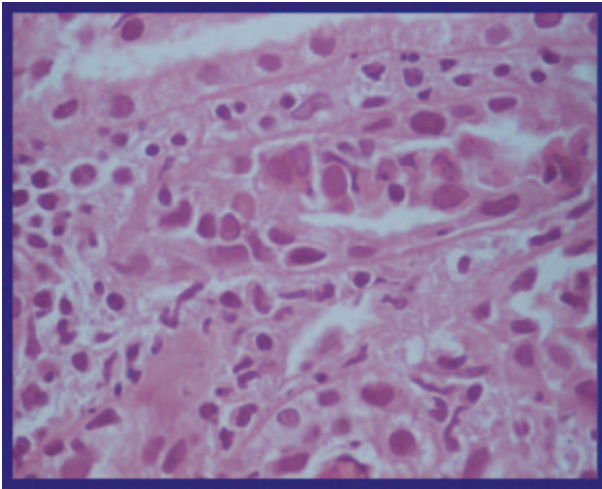


Figura 3: (HE, 100x) Atrofia e necrose tubular com descamação de células para o lúmen. Células com inclusões víricas nucleares. (doente 2)

No fim do tratamento apresentava estabilização da função renal (creat 2,8 mg/dL). A citologia urinária não tinha células *decoy* e a biopsia renal de controlo tinha infiltrados inflamatórios intersticiais, sem critérios para rejeição e não apresentava inclusões de polioma. Actualmente, quatro meses após conclusão do tratamento, tem função renal estabilizada com creatinina 2,4 mg/dL e citologia urinária negativa para o poliomavírus.

DISCUSSÃO

Os poliomavírus são vírus X, pertencentes à família *Pappoviridae* e são encontrados em várias espécies animais. Há dois poliomavírus humanos conhecidos: o vírus JC e o vírus BK. Embora estes vírus, particularmente o BK, sejam altamente prevalentes em humanos (60 a 80%) parecem só causar doença significativa em indivíduos imunocomprometidos^{1,4}.

O vírus JC está associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva. O vírus BK embora

tenha sido isolado pela primeira vez em 1971 na urina de um doente transplantado renal¹⁰, só foi reconhecido como causa de doença clínica na última década. Causa nefrite intersticial em cerca de 6% dos transplantados renais^{2,3,11}, associada a disfunção e perda do enxerto renal em 45% dos afectados^{4,12,13}. Poucos casos estão descritos associados ao vírus JC, mas o papel deste vírus na nefrite por poliomavírus não está esclarecido¹². O vírus BK encontra-se também associado a estenose uretral nos transplantados renais e hematuria assintomática e cistite hemorrágica nos receptores de medula óssea.

A infecção primária ocorre, tipicamente, na infância, sem sinais ou sintomas específicos⁴. A infecção persistente e latência estabelecem-se primariamente no rim e urotélio^{4,11}.

A infecção secundária ou reactivação é observada em cerca de 5 a 20% dos indivíduos imunocompetentes e é identificada por replicação na urina em baixa quantidade¹⁵. Nos doentes imunocomprometidos verifica-se um nível de replicação elevada que pode ser identificado citologicamente pela identificação de células *decoy* na urina, com inclusões víricas intranucleares. Após o transplante renal é detectada excreção assintomática em 10 a 60% dos transplantados renais. A replicação pode ocorrer nas células uroteliais ou nas células epiteliais tubulares, pelo que a sua identificação na citologia urinária não é significado de envolvimento renal^{1,4}. Os estudos serológicos sugerem que a maior parte das infecções representam reactivação, embora também tenha sido documentada infecção primária². A doença no enxerto pode progredir para fibrose e atrofia tubular, com consequente diminuição da sua sobrevivência. Este efeito varia com o período de follow up e pode atingir cerca de 80%, comparado com outros enxertos com disfunção⁴.

Os factores de risco para o desenvolvimento

de nefropatia por poliomavírus não estão completamente esclarecidos. A terapêutica imunossupressora é a principal variável implicada. A revisão das séries publicadas demonstra que mais de 90% dos doentes com nefropatia por poliomavírus receberam IS com Tac e/ou MMF e esta entidade é rara sem o uso destes agentes^{6,11,14,16}. Outros factores de risco não são consensuais nos vários estudos. Se nalgumas séries, episódios de rejeição aguda precedem a maior parte dos casos^{2,6,7,16,18}, noutras séries esta associação temporal não é encontrada^{4,12,17}. Outros possíveis factores de risco incluem a idade (> 50 anos) e o sexo masculino⁴, raça caucasiana¹⁷, os mismatches HLA^{4,5} e a infecção por CMV¹⁹. O facto da maior parte das infecções serem secundárias contrariam a hipótese de que a transplantação de rins de doadores seropositivos em receptores seronegativos seja uma causa maior de nefropatia². A raridade da nefropatia por BK em doentes receptores de enxertos extra-renais, sugerem que factores adicionais como a isquemia do enxerto e a resposta aloimune poderão contribuir para a activação da infecção num contexto de imunossupressão intensa^{3,11,12,20}. Consistente com esta hipótese é a observação de que a nefrite por BK é menos prevalente nos receptores de dador vivo do que de cadáver¹⁸. Embora múltiplos factores provavelmente contribuam para o desenvolvimento desta doença, o uso judicioso dos imunossupressores estará indicado para minimizar a sua ocorrência.

Os dois doentes apresentavam com factores de risco para a nefropatia por poliomavírus, a IS (Tac e Tac+ MMF). Um deles teve um episódio de rejeição aguda tratado com bólus de corticóides, também apontado com FR nalgumas séries.

A nefrite por poliomavírus manifesta-se, em regra, com pouca sintomatologia, associada a elevação da creatinina sérica. A maior parte das

nefropatias foi diagnosticada 40 semanas após o transplante renal (6-160 semanas)^{12,18,20}.

O diagnóstico confirma-se pelo exame histológico, não só para demonstração das alterações sugestivas de infecção vírica, mas também para excluir possíveis condições coexistentes como rejeição aguda, toxicidade dos anti-calcineurínicos ou recidiva da doença renal¹¹. As manifestações histológicas incluem as inclusões víricas basófilas intra nucleares, áreas de infiltrado celular mono ou polimorfonuclear nas zonas de lesão tubular, caracterizadas por apoptose celular e descamação celular para o lúmen. Quando se verifica a presença de lesões de tubulite extensa, torna-se difícil o diagnóstico diferencial com rejeição e poderá ser necessário o uso de técnicas diagnósticas acessórias como a imunohistoquímica para avaliar a expressão do vírus nas áreas de tubulite, ou de rejeição pela expressão tubular de HLA-DR e depósitos de C4d^{2,11}. As duas situações podem coexistir.

Biopsias seriadas em doentes individuais indicam que os estadios precoces da nefropatia por poliomavírus caracterizam-se por lesões focais, confinadas essencialmente à medula e sem infiltrados inflamatórios²⁰, que poderão não ser identificadas nas biopsias. Progressivamente as lesões são mais proeminentes e generalizadas. Numa fase tardia predomina a fibrose, com poucas células infectadas por poliomavírus. Baseado nestas observações, Drachenberg, et al, propuseram quatro estadios de infecção por polioma: 1- precoce, não inflamatório; 2- destrutivo inflamatório; 3- inflamatório, fibrosante; e 4 – esclerosante tardio.²⁰ Nesta última fase as possibilidades de recuperação são escassas e a evolução para perda do enxerto é a regra. Este facto ilustra a necessidade de um diagnóstico precoce.

A natureza invasiva da biopsia renal tem levado à investigação de técnicas não invasivas

que possam permitir um diagnóstico precoce da nefrite por poliomavírus. A correlação entre a histologia e os testes urinários e sanguíneos para pesquisa de BK têm sido amplamente estudados.

A presença de células *decoy* na urina parece ser um achado invariável na altura do diagnóstico da nefrite, com um valor predictivo negativo de 100%. A avaliação seriada da citologia urinária é um método adequado de rastreio^{11,13,18,21}.

Os testes de PCR na urina e no sangue foram examinados prospectivamente por vários investigadores. A carga vírica na urina é, pelo menos, 10⁵ vezes superior à carga plasmática e pode ocorrer sem viremia^{11,22}. Estudos recentes demonstram a presença consistente de poliomavírus BK por PCR nas amostras sanguíneas na altura do diagnóstico de nefropatia, e que a presença de viremia pode predizer o desenvolvimento desta^{2,11}. Hirsch et al demonstraram prospectivamente que pode ser detectada viremia em 13% dos doentes transplantados renais nos primeiros dois anos após o transplante². A carga vírica foi substancialmente mais elevada (>7700 cópias/mL) em doentes com evidência histológica de nefropatia². As alterações na terapêutica imunossupressora foram seguidas por alterações correspondentes na carga vírica, pelo que a sua monitorização é uma ferramenta útil de avaliação da resposta à terapêutica^{2,11,18}.

Enquanto que estas observações suportam a vigilância do sangue por PCR como um método sensível para identificar doentes com risco aumentado de nefrite, estudos prospectivos adicionais são necessários para estabelecer estratégias de rastreio para identificar doentes nos estadios precoces de envolvimento do enxerto.

A terapêutica da nefrite por poliomavírus assenta na redução da imunossupressão.

Embora permita a diminuição da carga vírica, pode aumentar o risco de rejeição aguda. A evolução desfavorável, com deterioração progressiva da função do enxerto e insuficiência renal terminal não é um desfecho infrequente. Neste contexto novas alternativas terapêuticas têm sido investigadas.

A diminuição da imunossupressão consiste habitualmente na descontinuação do anti-metabolito (azatioprina ou MMF) e redução da dose de inibidor da calcineurina, no sentido de se obterem os níveis séricos mais baixos compatíveis com o controlo da infecção sem causar rejeição aguda. Em regra a dose de Ciclosporina é reduzida para se atingir um nível sérico em vale de 100-150 ng/mL e a dose de tacrolimus é reduzida para se atingirem níveis séricos em vale de 3-5 ng/mL¹. As intervenções adicionais são baseadas na resposta clínica. De notar, nos dados de Buerigh et al,⁵ que a diminuição da imunossupressão apresentou melhores resultados nos doentes em que a infecção foi diagnosticada por biopsias de rotina, comparativamente aos que foram biopsados por disfunção de enxerto, o que sublinha a importância primordial do diagnóstico e intervenção precoces.

A primeira doente descrita estava submetida a imunossupressão com Tac, SRL e prednisona. Foi diminuída a dose de Tac e suspenso o SRL. Estudos recentes apontam para uma menor incidência de nefropatia por poliomavírus, bem como uma melhor evolução da doença, com a conversão da imunossupressão a SRL. (Hamad et al: Tac+MMF 10,6%; SRL 4,4%, p <0,05)²³. Ravinder e tal, observaram uma redução de cerca de 50% da carga vírica após conversão a SRL, associada a melhoria e/ou estabilização da função renal, não sendo observados episódios de rejeição aguda²⁴. Estes dados permitem reconsiderar a alteração da terapêutica imunossupressora na doente

descrita, colocando a hipótese de manutenção do sirolimus como terapêutica principal.

A presença de rejeição simultânea, como no segundo doente, levanta alguns problemas. Se por um lado, o diagnóstico diferencial pode ser difícil, por outro, com rejeição aguda a terapêutica standard com bólus de corticoesteróides é frequentemente aplicada, com risco de agravamento da situação infecciosa. Uma abordagem em dois tempos com terapêutica anti-rejeição imediata, seguida de diminuição da imunossupressão poderá estar indicada, actuando nas duas etiologias da disfunção^{1,13}. O uso adicional de imunoglobulinas (vide abaixo) poderá desempenhar um importante papel^{9,25}.

No momento actual não existe terapêutica antivírica específica aprovada para o poliomavírus. O Cidofovir é um nucleotídeo análogo da citosina, activo contra vários vírus DNA e com actividade sobre o poliomavírus. A terapêutica com Cidofovir em doses baixas (0,25-1 mg/Kg/dia) tem sido descrita com sucesso em casos isolados refractários à redução da imunossupressão, sugerindo que a função poderá ser estabilizada numa proporção significativa de doentes^{7,8}. A nefrotoxicidade, com acidose tubular renal, proteinúria e, insuficiência renal em cerca de 20% dos doentes, é o principal factor limitante da sua utilização. A eliminação de outros factores de risco e um estado de hidratação adequado constituem atitudes preventivas. Os estudos quantitativos por PCR poderão ajudar na monitorização da resposta ao fármaco⁷.

Os dois doentes descritos foram submetidos a terapêutica com Cidofovir em doses baixas, associada à diminuição da imunossupressão, com estabilização da função renal no período de follow up. Não se registaram efeitos nefrotóxicos e não foi utilizado probenecide, em semelhança ao descrito noutros casos^{7,8}, visto terem sido utilizadas doses baixas de Cidofovir.

A IGIV consiste numa solução estéril de imunoglobulina humana com um amplo leque de anticorpos com actividade específica contra antigénios víricos e bacterianos. No contexto do transplante renal tinha vindo a ser utilizada na profilaxia da infecção por CMV e nos últimos anos tem-se descrito a sua utilidade no tratamento da rejeição aguda corticorresistente²⁵.

Experiências *in vitro* demonstraram que o pool de imunoglobulinas policlonais incluídas nas preparações de IGIV contém anticorpos com capacidade para se ligarem ao poliomavírus, permitindo considerá-lo na terapêutica da infecção por este agente⁹. Especula-se que esta terapêutica poderá ser mais benéfica em doentes com rejeição aguda enxertada na nefrite por poliomavírus devido à eficácia provada da IGIV na terapêutica da rejeição aguda corticorresistente²⁵. O segundo doente descrito apresentava rejeição borderline associada à infecção por polioma, e terá beneficiado mais com esta terapêutica.

O retransplante é uma alternativa terapêutica aos doentes que evoluem para insuficiência renal terminal por nefrite por poliomavírus, com resultados favoráveis a curto prazo^{26,27}. A nefrite pode recorrer, mesmo se efectuada nefrectomia do primeiro enxerto, pelo que esta não é obrigatória. Contudo, a retransplantação não deve ser efectuada se há evidência de replicação vírica activa^{26,27}.

CONCLUSÕES

A nefrite por poliomavírus é uma complicação séria nos transplantados renais e leva à perda do enxerto se não há intervenção. As recomendações terapêuticas baseiam-se em séries pequenas e assentam na diminuição da IS, com perda frequente do enxerto. A associação de Cidofovir e gamaglobulina à redução da IS

poderá ser um esquema promissor no tratamento desta infecção, contrariando a perda inexorável do enxerto. São necessários estudos prospectivos que determinem os critérios de administração de terapêuticas específicas. O desenvolvimento de técnicas de diagnóstico precoce e monitorização não invasiva poderão permitir uma estratégia de intervenção profiláctica alterando drasticamente o curso de infecção.

Correspondência:

Dra. Manuela Almeida
Serviço de Nefrologia. Hospital Geral de Santo António
Largo Professor Abel Salazar,
4099-001 Porto
E-mail: mmm2000@iol.pt

Referências

1. Ramos E, Drackenberg CB, Portocarrero et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002;143-153
2. Hirsch HH, Knowles W, Dickernmann M, et al. Prospective study of polyoma type BK replication nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347:488-496
3. Milokanis E, Goes N, Rubin RH, et al. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001;72: 1587-1592
4. Ramos E, , Drackenberg CB, Papadimitrou JC, et al. Clinical course of polyomavirus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2145-2151
5. Buerigh CK, Lager DJ, Stegall MD, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus associated nephropathy. *Kidney Int* 2003;64: 665-673
6. Mengel M, Marwedel M, Raderchamer J, et al. Incidence of polyomavirus nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1190-1196
7. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; 75: 105-112
8. Kadambi PV, Josephon MA, Williams J, et al. Treatment of BK virus associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 2003; 3:186-191
9. Puliyaanda D, Radha RK, Amet N, et al. IVIg contains antibodies reactive with polyoma BK virus and may represent a therapeutic option for BK nephropathy. *Am J Transplant* 2003;3 (suppl 4): 189
10. Gardner SD, Field AM, Colmean DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from the urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1253-1257
11. Mannon RB. Polyomavirus nephropathy: what have we learned? *Transplantation* 2004; 77:1313-1318
12. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyomavirus associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67:103-109
13. Nickleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK virus nephropathy in renal transplants tubular necrosis, MHC class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:324-332
14. Hirsh HH. Polyomavirus nephropathy: A (re)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2:25-30
15. Markowitz RB, Thompson HC, Meller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viremia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected subjects. *J Infect Dis* 1993; 167:13-20
16. Binet I, Nickleit V, Hirsch HH, et al. Polyomavirus under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999; 67: 918-922
17. Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE, Howell DN, Smith DR. Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 2004; 18: 456-462
18. Nickleit V, Hirsch HH, Binet IF, et al. Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal allograft recipients with viral nephropathy. *N Eng J Med* 2000; 342:1309-1315
19. Puliyaanda DP, Amet N, Hilo L, et al. CMV infection and HLA class 1 mismatch are significant risk factors for polyomavirus BK nephropathy. *American Transplant Congress* 2004, abstract 144
20. Drackenberg RC, Drackenberg CB, Papadimitriou JC et al. Morphological spectrum of polyoma disease in renal allografts. *Diagnosis accuracy of urine cytology. Am J Transplant* 2001; 1:373-381
21. Calvin RB, Mauiyyedi S. Differential diagnosis between infection and rejection in renal allografts. *Transplant Proc* 2001; 33:1778-9
22. Ding G, Medeiros M, Dachania D, et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002; 74:987-994
23. Hamad A, Buerigh CK, Kreps MC et al. Frequency of

- polyomavirus associated nephropathy in a randomized controlled trial of Tacrolimus versus sirolimus based immunosuppression. American Transplant Congress. Washington. 2003
24. Wali RK, Drackenberg C ; Hirsch HH et al . Early detection of BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients and modification of immunosuppressive therapy to combination of sirolimus and prednisone is associated with reduction in BK genomic viremia and improvement in renal graft function. American Transplant Congress. Washington. 2003
 25. Casadei DH, Rial M, Opelz G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high dose intravenous immunoglobuline with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid resistant rejection. *Transplantation* 2001; 71:53-58
 26. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73:1166-1169
 27. Ginevri F, Pastorini N, De Santis R, et al. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK nephropathy : successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:821-82