

Poliomavírus – um patógeno emergente para receptores de transplantes

Polyomavirus – an emergent pathogen in transplant recipients

Juliana de Moura Montagner¹, Tatiana Ferreira Michelon², Regina Barbosa Schroeder³, Bárbara Tengaten Fontanelle⁴, Alexandre Tavares Duarte de Oliveira⁵, Janaina Gomes da Silveira⁶, Márcia Silveira Graudenz⁷, Cláudio Osmar Pereira Alexandre⁸, Jorge Neumann⁹

RESUMO

Centros que trabalham com transplantes freqüentemente deparam-se com infecções oportunistas cujo diagnóstico depende de ferramentas específicas. A prevalência de infecções latentes pelos vírus da família dos poliomavírus é alta e o sítio preferencial de latência do representante mais prevalente em humanos, o BK vírus (BKV), é o tecido renal. Dessa forma, os pacientes submetidos a um transplante de rim são especialmente vulneráveis aos danos de uma reativação viral durante a imunossupressão. Nestes pacientes, o BKV tem sido associado à estenose ureteral e/ou a nefropatia associada ao BKV (BKN), que resulta em disfunção progressiva e perda do enxerto, freqüentemente confundido com rejeição. Em receptores de pulmão, fígado, coração e pâncreas, também a BKN é a principal manifestação clínica, enquanto em receptores de medula óssea o mais comum é cistite hemorrágica. A presente revisão apresenta a biologia viral e discute a fisiopatologia das doenças causadas por poliomavírus e a eficácia diagnóstica dos testes laboratoriais disponíveis, orientando para a eleição da melhor estratégia de investigação e monitorização dos pacientes de risco ou sob terapia específica.

Descritores: Poliomavírus; Infecções por poliomavírus/diagnóstico; Vírus BK; Nefropatias; Vírus BK; Transplantes

ABSTRACT

Medical centers that work with transplants often face opportunistic infections that demand specific tools to make diagnosis. The prevalence of latent polyomavirus infections is high, and the most common site of latency

of the most prevalent polyomavirus in humans, BK virus (BKV), is the renal tissue. Hence, renal transplanted patients are particularly vulnerable to the damage caused by viral reactivation during immunosuppression. In such patients BKV is associated to ureteral stenosis and/or BKV nephropathy, leading to progressive dysfunction and graft loss, often diagnosed as rejection. In other organs recipients (namely lung, liver, heart and pancreas), BKN is also the most important clinical manifestation, whereas in bone marrow recipients the most common is hemorrhagic cystitis. This review presents the viral biology and discusses the pathophysiology of polyomavirus diseases and the diagnostic efficacy of the laboratory tests available, guiding to the best strategy for assessment and monitoring of patients at risk or under specific treatment.

Keywords: Polyomavirus; Polyomavirus infections/diagnosis; Virus diseases; Kidney diseases; BK Virus; Transplants

INTRODUÇÃO

Com o advento dos transplantes, a necessidade de manejar pacientes imunodeprimidos trouxe consigo a obrigatoriedade da suspeita clínica de infecções oportunistas, que são responsáveis por alta morbimortalidade nesta população. Bactérias e fungos pouco patogênicos na população imunocompetente e, principalmente, vírus que fazem latência passaram a ser, constantemente, agentes que colocam em risco os pacientes portadores de imunodeficiência primária ou adquirida.

Instituição: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA – Santa Casa de Porto Alegre – Laboratório de Imunologia de Transplantes

¹ Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre; Pós-graduanda em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

² Nefrologista do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre; Doutora em Patologia e Pesquisadora PRODOC-CAPES do Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre; Mestre em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Pós-graduanda em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil

⁴ Acadêmica de Biomedicina, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁵ Médico Veterinário, Doutor em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Pesquisador PRODOC-CAPES do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁶ Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre; Pós-graduanda em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁷ Doutora em Patologia pela Universidade de Cambridge; Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁸ Doutor em Ciência pela Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP); Pró-diretor da Pós-graduação e Pesquisa, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁹ Imunologista, Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor correspondente: Juliana de Moura Montagner – Coronel Corte Real, 311/702 – CEP 90630-080 – Porto Alegre (RS), Brasil – Tel.: 51 3214-8670 – e-mail: jmontagner@mixmail.com

Data de submissão: 10/5/2007 – Data de aceite: 11/5/2007

A prevalência de infecções latentes pelos vírus da família dos poliomavírus é alta na população em geral. O sítio de latência dos seus principais representantes com potencial patogênico em humanos, JCV e BKV, é o tecido renal. Dessa forma, os pacientes submetidos a transplante de rim são especialmente vulneráveis aos danos de uma eventual reativação viral durante a imunossupressão profilática e terapêutica dos processos de rejeição. Apesar disso, os receptores de qualquer tipo de transplante, como consequência da imunossupressão a que são submetidos, estão expostos a esse mesmo risco.

A suspeita clínica e a possibilidade de se realizar o diagnóstico definitivo e precoce de uma infecção por poliomavírus é fundamental para definir a sua terapêutica e prognóstico. Dessa forma, o conhecimento da biologia viral, da fisiopatologia das doenças causadas por poliomavírus, dos fatores que afetam a sua reativação e da eficácia diagnóstica dos diferentes testes laboratoriais permite a definição da melhor estratégia para o diagnóstico precoce das infecções por BKV e monitorização de terapias específicas⁽¹⁾.

A presente revisão apresenta a base da biologia e do comportamento viral discutidos no contexto clínico com o objetivo de aperfeiçoar a interpretação dos resultados laboratoriais e auxiliar na eleição da melhor estratégia de investigação e monitorização dos pacientes de risco.

FAMÍLIA POLIOMAVÍRUS

A família poliomavírus inclui dois vírus com potencial patogênico em humanos, representado pelo JC vírus (JCV) e pelo BK vírus (BKV)⁽²⁾. Existe um terceiro vírus conhecido pelo seu potencial patogênico em macacos Rhesus, o SV40, o qual foi o primeiro vírus desta família a ser identificado como um contaminante das vacinas contra a poliomielite⁽³⁾.

Todos os poliomavírus, BKV, JCV e SV40, são sorológica e geneticamente distintos, embora apresentem alguma homologia genética entre si^(2,4).

Estrutura genômica

O vírion da família poliomavírus é pequeno (40 a 45 nm de diâmetro), possui um capsídeo icosaédrico descoberto, 72 capsômeros pentaméricos, um DNA de fita dupla circular super-helicoidal com o peso molecular de $3,2 \times 10^6$ e 5 Kb de tamanho⁽⁵⁾. A dupla fita do DNA genômico viral constitui quase 12% da massa do vírion e está complexada com quatro histonas nucleossomais celulares, H2A, H2B, H3 e H4, que são, em conjunto, chamadas de minicromossoma viral⁽⁵⁾.

O BKV, o JCV e o SV40 mostram um alto grau de homologia na seqüência dos seus nucleotídeos. O genoma do JCV compartilha 75% da seqüência com o do BKV e 69% da seqüência do genoma do SV40⁽²⁾.

O genoma do BKV consiste de uma região codificante geneticamente conservada e uma região regulatória não codificante hipervariável de 300 a 500 pb, conhecida como NCR⁽⁶⁾.

Região codificante

A região codificante é funcionalmente dividida entre região precoce e região tardia, a primeira transcrita antes e a segunda após a replicação viral.

Região precoce

Os genes da região precoce codificam os antígenos T (TAg) e t (tAg) transcritos antes da replicação do DNA e expressos logo após a infecção das células hospedeiras. Os TAg são fatores de ativação essenciais para a replicação do DNA viral que regulam a transcrição e replicação do genoma viral. Assim, o TAg regula sua própria transcrição e é responsável pela capacidade de transformação celular induzida após a infecção por BKV⁽⁶⁾. O antígeno TAg modula a via de sinalização celular para induzir as células hospedeiras a entrarem na fase S do ciclo celular, controlando a progressão do ciclo e a apoptose das células infectadas. O papel do tAg no ciclo de vida do poliomavírus é menos claro⁽⁷⁾.

Região Tardia

Os genes da região tardia codificam: a) proteínas estruturais do capsídeo (VP1, VP2 e VP3) que se reúnem com o DNA viral replicado para formar vírions⁽⁷⁾ e b) agnoproteínas que participam da liberação celular do vírus replicado. As proteínas VP1, VP2 e VP3 são predominantemente transcritas após o início da replicação genômica⁽⁶⁾.

Pela razão da replicação viral e a reunião dos vírions ocorrerem no núcleo da célula infectada, estas proteínas VP1, VP2 e VP3 localizam-se no compartimento intranuclear⁽⁴⁾. A VP1 é a maior proteína do capsídeo e constitui mais de 70% da massa protéica do vírion. Ela medeia a conexão viral aos receptores nas células suscetíveis e contém epitopos de neutralização, de inibição da hemaglutinação e ainda possui determinantes imunológicos próprios e outros compartilhados com as células hospedeiras. As proteínas VP2 e VP3 são as menores proteínas do capsídeo e têm função apenas estrutural⁽⁵⁾.

As agnoproteínas diferem de todas as outras proteínas codificadas pelas regiões precoce e tardia por se localizarem primariamente no citoplasma e na região perinuclear das células infectadas. Este conceito de distribuição intracelular sugere que as agnoproteínas participem da reunião do capsídeo viral, da lise celular e da liberação do vírus da célula hospedeira⁽⁴⁾.

Região regulatória não-codificante (NCR)

A região NCR contém a origem de replicação (*ori*) e ainda codifica numerosos fatores regulatórios envolvidos na transcrição e na replicação viral⁽⁶⁾.

A figura 1 demonstra de forma esquemática a estrutura genômica do BKV.

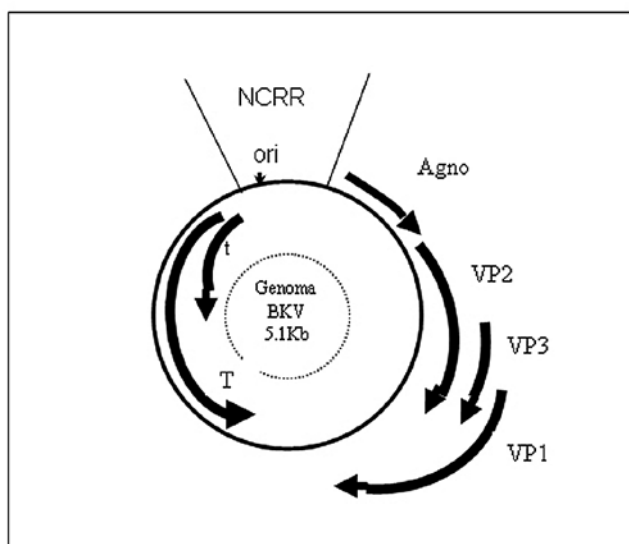


Figura 1. Estrutura genômica da família poliomavírus

ASSOCIAÇÃO DE MUTAÇÕES E GENÓTIPOS COM DOENÇA

O BKV apresenta grande variabilidade antigênica, especialmente no capsídeo viral na região da proteína VP1, o que permite determinar diferentes sorotipos antigênicos⁽⁶⁾. Aparentemente, a instabilidade genética tem implicações na regulação da imunidade do hospedeiro, podendo afetar a patogênese da nefropatia por BKV e o desenvolvimento de resistência a agentes antivirais^(6,8).

TRANSMISSÃO VIRAL

O modo de transmissão viral responsável pela primo-infecção ainda não é conhecido. Embora o BKV raramente possa ser recuperado a partir do trato respiratório, a rápida aquisição de anticorpos nos primeiros anos de vida sugere que a transmissão ocorra por esta via⁽⁹⁾.

Recentemente, a transmissão transplacentária tem sido também proposta⁽¹⁰⁾. Outros fluidos corporais também podem estar potencialmente envolvidos na transmissão de infecções por BKV, tais como aspirados nasofaringeais de crianças internadas por infecção respiratória grave, além de sêmen e de sangue de doadores saudáveis. O DNA de BKV também pode ser isolado a partir de tecidos do trato genital e de pele normal⁽⁴⁾.

Como o genoma viral vem frequentemente sendo detectado em rins saudáveis, o doador de órgãos pode ser também um importante veículo de transmissão viral antes do transplante⁽¹¹⁾.

INFECÇÃO VIRAL

A patogenia da infecção por poliomavírus consiste da entrada do vírus nas células hospedeiras, multiplicação do genoma viral, seguida por viremia até os órgãos-alvo e multiplicação nestes sítios específicos^(5,12).

A proteína VP1 do capsídeo viral interage com receptores específicos presentes nas células suscetíveis e medeiam a entrada do vírion por endocitose⁽⁵⁾. Proteínas glicosílicas, abundantemente expressas na superfície celular, parecem funcionar como os receptores para VP1. A partir daí, o endossoma viral libera o vírion no citoplasma e, então, entra no compartimento nuclear, através de um poro nuclear⁽⁴⁾. Neste compartimento, o vírus procede à replicação do seu genoma para depois atingir a via hematogênica, com o estabelecimento da infecção nos órgãos-alvo⁽⁵⁾.

Imediatamente após a infecção celular, as células *natural killer* (células NK) do sistema imune inato promovem uma atividade citotóxica antiviral, seguida pela ativação da resposta imune adaptativa. As células T CD8⁺, com atividade citotóxica, medeiam as respostas via moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) de classe I, enquanto as células T CD4⁺, reconhecem os antígenos apresentados pelas moléculas HLA de classe II do hospedeiro, ativam macrófagos com promoção da liberação viral, facilitam a produção de anticorpos e potencializam a citotoxicidade antiviral⁽¹³⁾. Dessa forma, na maioria das células o genoma viral é perdido, restabelecendo o genoma celular normal. Com uma baixa frequência, o DNA viral se torna aleatoriamente integrado ao DNA genômico da célula hospedeira⁽¹²⁾, estabelecendo, assim, o seu potencial oncogênico⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Infecção primária

BKV e JCV são vírus extremamente comuns. Mais de 80% dos adultos possuem evidências sorológicas de exposição prévia⁽¹⁴⁾ e são, essencialmente, inofensivas, exceto quando o hospedeiro é imunologicamente deprimido⁽¹⁵⁾. A infecção primária é, na maioria das vezes, completamente assintomática, persistindo indefinidamente como infecção latente nos órgãos-alvo⁽⁵⁾.

Os achados clínicos mais frequentes na primo-infecção são sintomas respiratórios inespecíficos. A ocorrência de tonsilite sugere que o tecido linfóide associado à mucosa da região orofaríngea possa ser um dos locais de infecção primária. Manifestações neurológicas, tais como síndrome de Guillain-Barré e encefalites são raramente associadas ao BKV⁽⁴⁾. O trato urogenital é o local de latência preferencial do BKV em humanos⁽⁵⁾.

Reativação da infecção

A reativação viral pode ocorrer em diferentes momentos, especialmente em estados de imunossupressão em que a replicação viral é intensa e o sistema imune é incapaz de contê-la. As condições clínicas mais comuns de reativação ocorrem no contexto de transplantes, imunodeficiências primárias ou adquiridas, pacientes

sob imunoterapia para doenças malignas, gravidez, portadores de doenças crônicas (por exemplo, diabetes) e com idade avançada⁽⁵⁾.

O local inicial da reativação é o trato urinário, e a sua primeira manifestação é a excreção assintomática do vírus na urina. Dependendo do grau de reatividade, ou seja, da intensidade da replicação viral, o vírus pode ser eliminado na urina sem entrar na corrente sanguínea, persistir na urina ou progredir para viremia e estabelecer doença⁽¹⁶⁾.

As infecções ativas por BKV são comumente associadas a afecções do trato geniturinário. O JCV, pouco freqüente, é altamente associado ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma desordem fatal do sistema nervoso central, mais comumente descrito em portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)⁽⁵⁾.

INFECÇÃO POR POLIOMAVÍRUS EM TRANSPLANTES

Transplante de medula óssea

Entre os receptores de medula óssea, a reativação viral ocorre em 50% a 60% dos pacientes⁽¹⁷⁾, sendo esta prevalência mais alta entre os receptores de transplante alogênico⁽⁵⁾. Leucoencefalopatia multifocal progressiva, cistite hemorrágica, disfunção hepática e pneumonia têm sido as manifestações clínicas mais comumente descritas em infecções por poliomavírus entre os receptores de medula óssea⁽¹⁴⁾.

A cistite hemorrágica é uma complicação comum nesses pacientes. Sua apresentação precoce, nos primeiros dias após o transplante, geralmente representa toxicidade a drogas. Entretanto, cistite hemorrágica de início mais tardio, entre 2 e 10 semanas pós-transplante, e com duração superior a sete dias, é freqüentemente associada à infecção por BKV⁽⁵⁾.

Transplante renal

No transplante renal, a prevalência de infecção latente por poliomavírus é alta. Infecção por BKV tem sido relatada em até 65% dos receptores de rim⁽¹⁸⁾. Entretanto, doença por BKV geralmente ocorre em cerca de 10% desta população de pacientes⁽¹⁹⁾.

Diferentemente do observado entre os receptores de transplante de medula óssea, as manifestações desse tipo de infecção após o transplante renal costumam ser o desenvolvimento de nefrite intersticial, estenose ureteral, infecção sistêmica ou câncer de bexiga⁽²⁰⁻²¹⁾. A suspeita de doença por poliomavírus deve surgir quando um receptor de transplante renal apresentar hematúria macroscópica, obstrução do trato urinário ou aumento persistente dos níveis de creatinina sem causa aparente⁽²⁰⁾. A estenose ureteral costuma ocorrer tardiamente, como consequência de ulceração ureteral, e acomete até 5% dos pacientes com virúria⁽¹²⁾.

A maioria dos episódios de nefrite intersticial por BKV, também chamada de nefropatia por BKV (BKN), ocorre nos três primeiros meses após o transplante renal, mas a doença pode surgir alguns anos após o transplante⁽¹²⁾. Atualmente, BKN é certamente a doença viral mais comum que afeta o parênquima do enxerto renal (8 a 20 vezes mais freqüente que o citomegalovírus)⁽²²⁾, podendo ser observada também em rins nativos de receptores de outros órgãos⁽¹⁷⁾.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de BKN não são bem compreendidos. Ainda se discute se fatores ambientais e/ou estado nutricional, sexo e idade avançada podem contribuir para o desenvolvimento de doença por BKV⁽¹⁹⁾. O grande número de incompatibilidades HLA, por aumentar o risco de rejeição do enxerto, traz consigo a necessidade de uma imunossupressão mais potente, diminuindo a eficiência da imunidade celular no combate à infecção viral⁽²³⁾. Todavia, o número de episódios de rejeição prévia, bem como o tempo de isquemia fria do órgão, não tem sido relacionado ao desenvolvimento de doença por BKV⁽²⁴⁾.

Entre os fatores que representam maior risco para o desenvolvimento de BKN está a intensidade da imunossupressão, especialmente com o uso de drogas como micofenolato mofetil e tacrolimus. Este último, um potente inibidor da calcineurina, utilizado como profilaxia e tratamento de episódios de rejeição aguda grave, tem sido fortemente associado ao desenvolvimento de doença por poliomavírus, figurando no esquema imunossupressor de até 70% dos casos de pacientes com BKN⁽²²⁾.

O diagnóstico de nefropatia associado ao BKV pode ser complicado pela coexistência de rejeição aguda, uma vez que o aspecto histológico pode se sobrepor, dificultando a diferenciação dos dois processos⁽¹²⁾. Esta é uma condição clínica complexa, uma vez que o tratamento de uma potencialmente agrava o curso clínico da outra⁽¹⁶⁾. Isto porque a imunossupressão intensa representada pelo tratamento dos episódios de rejeição aguda propicia o ambiente ideal para a replicação viral⁽¹⁴⁾.

O prognóstico da BKN é reservado e está diretamente relacionado à precocidade do seu diagnóstico. Pacientes diagnosticados em estágio precoce da infecção e adequadamente manejados resultam em boa recuperação da função do enxerto, porém, pacientes diagnosticados tardiamente acabam por perder o órgão transplantado⁽²⁵⁾. A prevalência de perda do enxerto em pacientes com diagnóstico de BKN varia de 45% a 70%⁽¹⁸⁾.

Pacientes com perda do enxerto por BKN podem ainda ser submetidos a um retransplante de forma relativamente segura. O risco de recorrência não parece ser aumentado em comparação com o primeiro transplante. Todavia, o sucesso pode depender da extensão da atividade da infecção viral no momento do retransplante⁽²⁶⁾.

Outros transplantes

Em receptores de outros órgãos, tais como coração, pulmão, fígado e pâncreas, também a BKN é a principal manifestação clínica de uma infecção ativa por BKV. Na vigência de variados graus de insuficiência renal crônica sem causa definida, pode-se encontrar virúria em até 25% dos casos. Viremia é menos freqüente, sendo relatada em até 7% dos receptores de coração⁽²⁷⁾.

BKN pode se desenvolver nos rins nativos destes pacientes, apresentando as mesmas características clínicas, patológicas e virológicas da BKN observada nos enxertos renais, podendo levar o paciente à insuficiência renal terminal⁽²⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

Considerando-se que a população de risco é altamente suscetível a quadros clínicos irreversíveis e com alta morbidade, faz-se necessária uma estratégia diagnóstica com alta sensibilidade, permitindo identificar precocemente os casos com potencial de evolução da infecção viral para doença, e com especificidade suficiente para minimizar o risco de perda do enxerto decorrente de uma redução inadvertida da imunossupressão para o controle da replicação viral. A escolha dos testes ainda deve contemplar a preocupação com o risco e o custo-benefício com vistas à garantia da alta eficácia diagnóstica e viabilidade econômica em cada centro.

O diagnóstico definitivo de BKN é estabelecido a partir da biópsia renal na qual se realiza a identificação do antígeno ou do DNA viral e ainda se caracterizam os padrões histológicos, os quais orientam o prognóstico em cada caso (*vide* classificação histológica no quadro 1)⁽²⁸⁾. Para auxiliar neste diagnóstico, um arsenal de técnicas complementares e menos invasivas está disponível. Atualmente, a microscopia óptica e eletrônica, a sorologia, a detecção de efeito citopático viral e métodos que identificam antígenos específicos ou o DNA viral servem como ferramentas auxiliares para o diagnóstico e a monitorização da BKN. Técnicas de imunistoquímica têm sido aplicadas em espécimes de biópsia do enxerto renal e em sedimento urinário⁽²⁹⁾. O isolamento viral por técnicas moleculares tem sido aplicado em sangue⁽³⁰⁾, urina⁽²⁹⁻³⁰⁾ e biópsia⁽⁸⁾, sendo uma ferramenta sensível e específica para o diagnóstico de infecções por BKV.

É fundamental que a informação obtida a partir de cada teste seja interpretada no contexto clínico-patológico. Os fatores discutidos até aqui permitem a crítica diante da solicitação e da interpretação de um exame específico

para um paciente de risco. Dessa forma, peculiaridades do material, como, por exemplo, ausência de células no sedimento urinário em portadores de insuficiência renal avançada, podem comprometer significativamente a investigação em paciente com suspeita de BKN. Da mesma forma, a diversidade de modalidades técnicas da PCR (nested, RFLP, RT-PCR, PCR em tempo real), a seleção do alvo antigênico ou molecular (TAg, proteína VP1, agnoproteínas, etc.), bem como o sítio eleito para a pesquisa viral (urina, sangue ou biópsia renal), são fatores fundamentais para a diferenciação entre uma infecção ativa e uma infecção latente.

Como regra, a triagem consta de uma avaliação do efeito citopático viral por meio de coloração do sedimento urinário por técnica de Papanicolaou. Uma vez identificada a presença de *decoy cells* no sedimento, como mostra a figura 2, deve-se proceder à pesquisa do DNA ou RNAm do vírus na urina e no sangue. Apesar de alguns considerarem a partir da identificação de virúria específica para BKV (por PCR ou imunistoquímica), pelo menos diante da presença de viremia, é mandatória a realização de biópsia do enxerto para análise do aspecto histológico com pesquisa de BKV por imunistoquímica ou PCR específico no parênquima renal. Uma vez estabelecido o diagnóstico e iniciado o tratamento, as mesmas técnicas devem ser utilizadas para a monitorização da resolução da doença, devendo ser observada inicialmente a negatização dos testes em sangue periférico, posteriormente na urina e, finalmente, no parênquima renal.



Figura 2. Decoy cell detectada em sedimento urinário de paciente com disfunção renal por meio de coloração de Papanicolaou. Aumento de 1.000x

Atualmente, não há tratamento antiviral específico para doenças por poliomavírus. Uma alternativa para o controle da BKN é a redução da imunossupressão com vistas ao controle da reativação viral. O objetivo final é a prevenção da progressão de viremia e doença. A implicação óbvia associada a esta estratégia é o aumento subsequente do risco de rejeição. Na coexistência das

Quadro 1. Classificação dos padrões histológicos de BKN em biópsia renal⁽¹⁹⁾

Classificação	Padrão histológico
Padrão A	Efeito citopático viral com nenhuma ou mínima inflamação
Padrão B	Lesão citopática ou citolítica com inflamação intersticial
Padrão C	Predominantemente fibrose intersticial e atrofia tubular, com variável efeito citopático e inflamatório

duas patologias, a melhor alternativa é o tratamento inicial da rejeição e, posteriormente, proceder-se à redução da imunossupressão⁽¹⁶⁾.

Muitas drogas, incluindo derivados de ácido retinóico, inibidores da DNA girase, *arabinoside citosine* e o cidofovir, têm sido capazes de inibir a replicação do DNA do poliomavírus⁽¹⁾. Também a substituição dos imunossupressores de maior risco por sirolimus, com atividade antiproliferativa, tem surgido como uma alternativa para o controle da replicação viral⁽²¹⁾.

CONCLUSÃO

Somente com um melhor entendimento da biologia do BKV será possível garantir o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas com o melhor potencial de eficácia e efetividade e com a melhor relação custo-benefício no manejo de pacientes de risco.

Atentando-se para a informação precisa oferecida por cada teste (citologia, PCR ou imunoistoquímica), considerando as diferentes modalidades técnicas e os respectivos antígenos/região genômica identificadas, bem como o sítio eleito para a pesquisa do vírus (urina, sangue ou tecido renal), todos eles têm importância diagnóstica e podem ser empregados na monitorização da resposta terapêutica específica. É necessário, todavia, que os testes laboratoriais sejam hierarquizados considerando-se a sua sensibilidade, especificidade e complexidade técnica à luz do grau da suspeita clínica em cada caso.

REFERÊNCIAS

- Scantlebury V, Shapiro R, Randhawa P, Weck K, Vats A. Cidofovir: a method of treatment for BK Virus-associated transplant nephropathy. *Graft*. 2002;5: S82-7.
- Sha KV. Polyomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 2027-43.
- Horvath CJ, Simon MA, Bergsagel DJ, Pauley DR, King NW, Garcea RL, et al. Simian virus 40-induced disease in rhesus monkeys with simian acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Pathol*. 1992;140(6):1431-40.
- Randhawa P, Vats A, Shapiro R, Weck K, Scantlebury V. BK virus: discovery, epidemiology, and biology. *Graft*. 2002;5:S19-S27.
- Ahsan N, Shah KV. Polyomaviruses: an overview. *Graft*. 2002;5:S9-18.
- Cubitt CL, Stoner GL. Molecular genetics of the BK virus. *Graft*. 2002;5:S28-S35.
- White MK, Khalili K. Polyomaviruses and human cancer: molecular mechanism underlying patterns of tumorigenesis. *Virology*. 2004; 32(491):1-16.
- Randhawa PS, Rehman KK, Swalsky PA, Vats A, Scantlebury V, Shapiro R, et al. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation*. 2002;73(7):1090-4.
- Sundsjord A, Flaegstad T, Flo R, Spein AR, Pedersen M, Permin H, et al. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1 infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory região. *J Infect Dis*. 1994;169(3):485-90.
- Pietropaolo V, Di Taranto C, Degener AM. Transplacental transmission of human polyomavirus. *J Med Virol*. 1998;56(4):372-6.
- Dorries K, Vogel E, Gunther S, Czub S. Infection of human polyomaviruses Jc and BK in peripheral blood leucocyte from immunocompetent individuals. *Virology*. 1994;198(1):59-70.
- Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimini AB, Colvin RB, et al. BK vírus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation*. 2001;72(10):1587-92. Review.
- Mannonn RB. Polyomavirus nephropathy: what have we learned? *Transplantation*. 2004;77(9):1313-8.
- Binet I, Nickeleit V, Hirsch H. Polyomavirus infections in transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2000;5(3):210-6.
- Eash S, Manley K, Gasparovic M, Querbes W, Atwood WJ. The human polyomaviruses. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:865-76.
- Agha IA, Brennan DC. BK Virus and Current Immunosuppressive therapy. *Graft*. 2002;5:S65-S72.
- Haririan A, Ramos ER, Drachemberg CB, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient. *Transplantation*. 2002;73(8):1350-3.
- Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med*. 2000;34(2918):1361-3.
- Sachdeva MS, Nada R, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 2004;77(3):429-31.
- Smith SR, Butterfly DW, Alexander BD, Geenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kid Dis*. 2001;37(4):659-76.
- Wali KR, Drachenberg C, Hirsch HH, Papaadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK Virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2004;78(7):1069-73.
- Nickeleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. BK Virus Infection after kidney transplantation. *Graft*. 2002;5:S46-S57.
- Fishman JA. BK virus nephropathy – polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med*. 2002;347(7):527-30.
- Priftakis P, Bogdanovic G, Tyden G, Dalianis T. Polyomaviruria in renal transplant patients is not correlated to the cold ischemia period or to rejection episodes. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):406-7.
- Namba Y, Moriyama T, Kyo M, Imamura R, Shi Y, Ichimaru N, et al. Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies. *Clin Transplant*. 2005;19(1):97-101.
- Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation*. 2002;73(7):1166-9.
- Barber CE, Hewlett TJ, Geldenhuys L, Kiberd BA, Acott PD, Hatchette TF. BK virus nephropathy in a heart transplant recipient: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(2):113-21.
- Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(11):631-6.
- Tong CYW, Hilton R, MacMahon EME, Brown L, Pantelidis P, Chrystie IL, et al. Monitoring the progress of BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2598-05.
- Vera-Sempere FJ, Rubio L, Moreno-Baylach MJ, Garcia A, Prieto M, Camañas A, et al. Polymerase chain reaction detection of BK virus and monitoring of BK nephropathy in renal transplant recipients at the University Hospital La Fe. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3770-3.

Errata

Erratum: Marcelo Antonni. Normal values of thyroid-stimulating hormone and free thyroxin in pregnant women. *einstein*. 2007;5(1):51-55
In the above referenced article the author's name is: Marcelo Antonini