

Tratamento Individualizado para CMV com Mutação UL97 del597-599: Além da Resposta Incomum a um Aumento Menor da Dose de Ganciclovir

Ana Piedade^{1,*} , Helena Vidal² , Pilar Sim es² , Miguel Bigotte Vieira² , Maria Jesus Chasqueira³ ,
Fernando Caeiro² , In s Aires² , Paulo Paix o³ , Cristina Jorge² 

1.Unidade Local de Saúde Arrábida - Departamento de Nefrologia - Setúbal - Portugal.

2.Unidade Local de Saúde São José - Departamento de Nefrologia - Lisboa - Portugal.

3.NOVA Medical School - Lisboa - Portugal.

*Autora correspondente: anapereira.piedade@hotmail.com

Editora de Se o: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Maio 06, 2024 | Aprovado: Jul. 30, 2024

RESUMO

A infec o pelo citomegalovírus humano (CMV)   a infec o mais prevalente que afeta os receptores de transplante de órgãos e   uma causa de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a transplante renal. A introdu o do ganciclovir (GCV) para profilaxia e tratamento melhorou muito os resultados dos pacientes. A resistência ao GCV pode ser causada por muta es no gene da fosfotransferase UL97 ou no gene da polimerase UL54. Ela ocorre em 1 a 2% dos receptores de transplante renal com infec o ou doença por CMV. A resistência antiviral deve ser considerada quando se observa aumento da carga viral e progressão da doença, apesar da administra o de terapia antiviral adequada. O grau de resistência varia de acordo com o tipo de muta o presente. Relatamos um paciente com resistência ao GCV devido a uma muta o UL97 del597-599 que, apesar de normalmente exigir um aumento de 8 vezes na dose de GCV, apresentou uma diminui o significativa na carga viral com apenas um aumento de duas vezes na dose. Entretanto, a evolu o clínica geral do paciente permaneceu complicada. Devido   leucopenia grave, o Maribavir teve de ser iniciado, com uma boa resposta. No entanto, ele acabou morrendo devido a complica es indiretas relacionadas ao CMV. Esse caso também destaca a complexidade dos pacientes transplantados, que apresentam vários desafios, desde infec es até o gerenciamento da terapia.

Descritores: Infec o por Citomegalovírus; Resistência ao Ganciclovir; Muta o UL97; Maribavir.

Individualizing Treatment for CMV with UL97 del597-599 Mutation: Beyond Unusual Response to a Lower Ganciclovir Dose Increase

ABSTRACT

Human cytomegalovirus (CMV) infection is the most prevalent infection affecting organ transplant recipients, and it is a cause of morbidity and mortality in patients undergoing kidney transplantation. The introduction of ganciclovir (GCV) for both prophylaxis and treatment has vastly improved patient outcomes. GCV resistance can be caused by mutations in the UL97 phosphotransferase gene or the UL54 polymerase gene. It occurs in 1 to 2% of kidney transplant recipients with CMV infection or disease. Antiviral resistance should be considered when increased viral loads and disease progression are observed despite the administration of adequate antiviral therapy. The degree of resistance varies depending on the type of mutation present. We report a patient with resistance to GCV due to a UL97 del597-599 mutation who, despite typically requiring an 8-fold increase in GCV dose, showed a significant decrease in viral load with just a double dose increase. However, the patient's overall clinical course remained complicated. Due to severe leukopenia, maribavir had to be started, with a good response. Nevertheless, he ultimately died due to indirect CMV-related complications. This case also highlights the complexity of transplant patients, who present multiple challenges ranging from infections to therapy management.

Descriptors: Cytomegalovirus Infection; Ganciclovir Resistance; UL97 Mutation; Maribavir.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus humano (CMV) é um importante patógeno humano. É um membro da família *Orthoherpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero *Cytomegalovirus*.¹ Sua prevalência, indicada por um IgG positivo, varia acentuadamente entre diferentes áreas do mundo, especialmente entre países em desenvolvimento (onde, em adultos, pode chegar perto de 100%) e países desenvolvidos (aproximadamente 40% aos 20 anos e 80% aos 60 anos).^{1,2} Em um estudo finlandês, as taxas de soroprevalência foram de 47% em pessoas de 10 a 12 anos, 68% em pessoas de 15 a 35 anos e 81% em pessoas de 36 a 60 anos.³ Da mesma forma, em um estudo realizado nos Estados Unidos, a soroprevalência do CMV aumentou de 36% em crianças de 6 a 11 anos para 91% em pessoas com mais de 80 anos.⁴

As infecções primárias geralmente são assintomáticas e autolimitadas em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, as infecções em pacientes imunocomprometidos estão associadas a morbidade e mortalidade significativas. A infecção por CMV é a infecção mais prevalente que afeta os receptores de transplante de órgãos e é uma causa de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a transplante renal devido aos seus efeitos diretos e indiretos sobre o enxerto e o paciente.^{5,6}

As estratégias de prevenção do CMV reduziram muito a doença por CMV e os impactos da infecção por CMV. A morbidade e a mortalidade da infecção por CMV em transplantes de órgãos sólidos diminuíram desde o primeiro uso do ganciclovir (GCV) para prevenção e tratamento.^{1,5,6} Atualmente, os medicamentos usados para tratar a infecção por CMV incluem valganciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir e, mais recentemente, maribavir.⁷

A resistência do citomegalovírus a medicamentos antivirais foi inicialmente relatada em laboratório na década de 1980, e esses isolados resistentes foram posteriormente detectados em hospedeiros imunocomprometidos.⁸ A resistência do CMV a agentes antivirais ocorre principalmente devido a mutações nos genes UL97 e UL54. O UL97 é um gene que codifica a proteína quinase, enquanto o UL54 codifica a DNA polimerase. A resistência ao GCV pode ser causada por mutações no gene da fosfotransferase UL97 ou no gene da polimerase UL54, enquanto a resistência ao foscarnet e ao cidofovir é causada apenas por mutações no gene da polimerase UL54. Também foram relatados alguns casos de resistência ao maribavir relacionados a mutações no gene da fosfotransferase UL97.⁷

Em aproximadamente 90% dos casos resistentes ao GCV, as mutações no gene da fosfotransferase UL97 são responsáveis pela resistência, seguidas pelo gene de mutações UL54.^{1,9,10}

A resistência antiviral deve ser considerada quando se observa aumento da carga viral e progressão da doença, apesar da administração de terapia antiviral adequada. Os diferentes graus de resistência variam de acordo com o tipo de mutação presente.^{9,10}

No tratamento da infecção por CMV em pacientes transplantados, as mutações altamente resistentes, como a UL97 del597-599, representam desafios significativos. Este relato de caso apresenta um paciente com essa mutação que, apesar da necessidade típica de um aumento de 8 vezes na dose de GCV, apresentou uma redução significativa na carga viral com apenas um aumento de duas vezes na dose. No entanto, a evolução clínica geral do paciente permaneceu complicada e ele acabou morrendo devido a complicações indiretas relacionadas ao CMV. Esse caso ressalta a importância de considerar fatores além da redução da carga viral ao avaliar a eficácia do tratamento na infecção por CMV.

RELATO DO CASO

Apresentamos o caso de um homem branco de 73 anos de idade, com histórico anterior de doença renal crônica devido à glomeruloesclerose segmentar e focal secundária, que foi submetido à hemodiálise entre 2017 e 2022. Seu histórico médico também incluía hipertensão arterial, hiperuricemia, cirurgia anterior para carcinoma prostático (2011) e síndrome de Guillain Barré. O paciente foi submetido a transplante renal com doador falecido em maio de 2022 em outra instituição. As terapias de indução eram desconhecidas, mas foi relatado um *status* CMV positivo do doador e negativo do receptor (CMV D+/R-). Sua medicação diária incluía tacrolimus (3 mg/dia), micofenolato de mofetil (MMF) (500 mg/dia), prednisolona (10 mg/dia) e valganciclovir profilático (450 mg/dia).

Em maio de 2023, ele foi avaliado em nossa unidade devido a picos isolados de febre na semana anterior. Analiticamente, sua creatinina sérica (SCr) era de 2,2 mg/dL (linha de base de 1,8 mg/dL), os leucócitos eram de $9,1 \times 10^9/L$, a carga viral do CMV era de 18.300 UI/mL e a proteína c-reativa (PCR) era de 1,65 mg/dL. Presumiu-se doença por CMV, mas ele recusou a hospitalização. O MMF foi reduzido para 250 mg/dia e ele foi medicado com imunoglobulina (Ig) anti-CMV (1 mg/kg) e valganciclovir 900 mg duas vezes ao dia.

Cinco dias depois, ele foi levado ao departamento de emergência com confusão mental e sonolência. Além disso, *Klebsiella pneumoniae* foi isolada em culturas de sangue e urina, e foi iniciada amoxicilina/ácido clavulânico. Foram realizadas ressonância magnética cranioencefálica e punção lombar, excluindo o envolvimento neurológico pelo CMV. O MMF foi interrompido e o GCV foi iniciado em uma dose ajustada à função renal (1,25 mg/kg/dia; TFG 18 mL/min/1,73 m²), com a dosagem posteriormente

ajustada para alterações na TFG (2,5 mg/kg/dia; TFG 27 mL/min/1,73 m²). Apesar do tratamento, a carga viral do CMV aumentou (máximo de 90.800 UI/mL). Devido à suspeita de resistência, foi solicitada a genotipagem do CMV, que confirmou a mutação UL97 - del597-599, para a qual a literatura sugere uma dosagem oito vezes maior.^{11,12} No entanto, quando o conhecimento dessa resistência chegou até nós, o paciente já havia demonstrado uma resposta notável ao tratamento com uma carga viral de 14.400 UI/mL em uma dose de 2,5 mg/kg a cada 12 horas, menor do que a sugerida na literatura. Posteriormente, ele recebeu alta após 30 dias de terapia com uma carga viral de CMV de 559 UI/mL, CRP de 1,3 mg/dL e função renal no nível basal (Pcreat de 1,5 mg/dL). No momento da alta, a terapia foi alterada para valganciclovir oral 900 mg duas vezes ao dia. Um mês depois, a carga viral do CMV ainda estava diminuindo (97 UI/mL), mas nunca ficou negativa e a leucopenia era constante, apesar dos cursos de filgrastim. Dois meses depois, o paciente foi readmitido devido a uma bacteremia por *Escherichia coli*. Além disso, ele apresentou leucopenia grave ($0,56 \times 10^9/L$), e o filgrastim foi reiniciado sem resposta. A carga viral do CMV aumentou para 628 UI/mL. A terapia foi alterada para maribavir 400 mg duas vezes ao dia, após uma solicitação especial em um programa de acesso antecipado a esse medicamento. Na alta, ele tinha uma carga viral decrescente, mas ainda positiva (395 UI/mL) e houve melhora parcial da leucopenia ($2,01 \times 10^9/L$). Duas semanas depois, ele foi readmitido devido a uma pneumonia grave por *Pneumocystis jirovecii*. Ele permaneceu em tratamento com maribavir, e o CMV ficou indetectável após um mês de terapia. Apesar da boa resposta ao maribavir e do início imediato da antibioticoterapia com cotrimoxazol, o paciente acabou morrendo devido a uma combinação de várias complicações - ele desenvolveu lesão renal aguda, hemorragia gastrointestinal superior aguda, piora da pneumonia e obstrução intestinal.

DISCUSSÃO

Deve-se suspeitar de resistência ao GCV quando, apesar do tratamento com uma dosagem adequada, a carga viral permanece persistentemente alta ou aumentada. O aumento da imunossupressão e as dosagens mais baixas de profilaxia também estão associadas a um risco maior de resistência. A resistência ao GCV ocorre em 1 a 2% dos receptores de transplante renal com infecção ou doença por CMV e geralmente se desenvolve em pacientes com CMV D+/R-.¹⁰

O teste de genótipo deve ser realizado para identificar mutações de resistência específicas quando houver suspeita de resistência ao GCV. As mutações de resistência comuns incluem aquelas nos genes que codificam a fosfotransferase UL97 (que realiza a fosforilação inicial do GCV e é necessária para sua atividade antiviral) e o gene da DNA polimerase viral UL54. As mutações no UL97 são responsáveis por mais de 90% dos casos.¹¹

A resistência ao GCV é um espectro, com aumentos de 2 a 10 vezes nas concentrações inibitórias do CMV, dependendo do mecanismo de resistência. As mutações diagnósticas no gene da quinase UL97 do CMV são usadas para determinar o nível de resistência ao GCV e a outras opções de tratamento. As mutações nos códons 460, 520 ou 591 a 607 conferem individualmente uma suscetibilidade 5 a 10 vezes menor ao GCV, exceto pela substituição do aminoácido C592G, que resulta em uma redução de 3 vezes.^{11,12}

A deleção UL97 identificada nesse paciente (del597-599) foi descrita como altamente resistente e associada à necessidade de uma dose 8 vezes maior de GCV.^{11,12} Nesse caso, apesar da deleção identificada, foi obtida uma redução da carga viral com “apenas” uma duplicação da dosagem de GCV. Apesar de reduzir a carga viral, esse medicamento pode ter contribuído para a leucopenia persistente.

Tanto o cidofovir quanto o foscarnet só devem ser considerados em condições de risco de vida e na ausência de outras terapias alternativas, pois a toxicidade renal é muito comum, principalmente em receptores de transplante renal.⁹

O maribavir é o mais recente medicamento antiviral para o tratamento da doença por CMV. É um medicamento oral que inibe a fosfotransferase UL97 e interrompe a maturação e a saída do vírus. O maribavir é ativo contra o CMV com mutações UL97 e UL54. As principais vantagens incluem a ausência de toxicidade na medula óssea e nos rins. Deve ser considerado como uma alternativa em casos de resistência ao GCV ou em casos de toxicidade da medula óssea que impeçam o uso do GCV, como foi o caso do nosso paciente.¹³

Esse caso demonstra uma resposta incomum ao tratamento com GCV, com uma diminuição da carga viral apesar de uma mutação altamente resistente. Ele também destaca a complexidade do controle da infecção por CMV em pacientes transplantados. Embora a carga viral do paciente tenha diminuído com o tratamento com GCV, não foi observada uma melhora clínica sustentada e significativa. O paciente continuou a apresentar complicações, incluindo leucopenia, várias infecções graves e, por fim, sucumbiu após várias complicações surgidas após o diagnóstico de pneumonia por *P. jirovecii*. Isso sugere que mesmo a infecção por CMV parcialmente controlada pode ter efeitos indiretos prejudiciais. A atividade viral contínua provavelmente contribuiu para a imunodepressão persistente do paciente, tornando-o suscetível a outras infecções oportunistas.

CONCLUSÃO

Este caso destaca a complexa interação entre a infecção por CMV, a terapia antiviral e a imunossupressão em pacientes transplantados. A obtenção de genótipos precisos de resistência ao GCV é fundamental para determinar o grau de comprometimento da eficácia antiviral e definir a dose mais eficaz. Embora a dosagem dobrada do tratamento com GCV tenha inesperadamente obtido uma redução significativa na carga viral, ela provavelmente contribuiu para a leucopenia persistente do paciente, possivelmente devido à alta dosagem e à suscetibilidade subjacente. Uma etiologia multifatorial para a leucopenia do paciente, potencialmente envolvendo o CMV, medicamentos e o estado imunossuprimido geral, pode estar em jogo. A atividade contínua do CMV, apesar da supressão viral parcial, provavelmente desempenhou um papel significativo na suscetibilidade do paciente a infecções oportunistas. A consideração antecipada do maribavir, um antiviral com menor risco de supressão da medula óssea, pode ter sido benéfica nesse caso devido à presença de leucopenia. Por fim, esse caso enfatiza a importância de adaptar as estratégias de tratamento aos perfis individuais dos pacientes e às possíveis toxicidades dos medicamentos para obter resultados ideais em pacientes transplantados com infecção por CMV.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Piedade A; **Concepção e design:** Piedade A; **Análise e interpretação dos dados:** Piedade A, Vidal H, Simões P; **Redação do artigo:** Piedade A; **Revisão crítica:** Vieira MB, Chasqueira MJ, Caeiro F, Aires I, Paixão P, Jorge C; **Aprovação final:** Piedade A, Vieira MB, Chasqueira MJ, Caeiro F, Aires I, Paixão P, Jorge C.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Aslani HR, Ziaie S, Salamzadeh J, Zaheri S, Samadian F, Mastoor-Tehrani S. Incidence of ganciclovir resistance in CMV-positive renal transplant recipients and its association with UL97 gene mutations. *Iran J Pharm Res.* 2017; 16(2): 805-10.
2. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013; 45(3): 260-71. <https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.3.260>
3. Fowler K, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Grys M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health.* 2022; 22(1):1 659. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13971-7>
4. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(11): 1439-47. <https://doi.org/10.1086/652438>
5. Gilbert C, Boivin G. Human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(3): 873-83. <https://doi.org/10.1086/652438>
6. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013; 96(4): 333-60. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>

7. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a Phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2022; 75(4): 690-701. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab988>
8. Biron KK, Fyfe JA, Stanat SC, Leslie LK, Sorrell JB, Lambe CU, et al. A human cytomegalovirus mutant resistant to the nucleoside analog 9-([2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl)guanine (BW B759U) induces reduced levels of BW B759U triphosphate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83(22): 8769-73. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8769>
9. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(4): 689-712. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-10>
10. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul; 65(1):5 7-63. <https://doi.org/10.1093/cid/cix259>
11. Chou S, Ercolani RJ, Vanarsdall AL. Differentiated levels of ganciclovir resistance conferred by mutations at codons 591 to 603 of the cytomegalovirus UL97 kinase gene. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(7): 2098-2104. <https://doi.org/10.1128/JCM.00391-17>
12. Fischer L, Imrich E, Sampaio KL, Hofmann J, Jahn G, Hamprecht K, et al. Identification of resistance-associated HCMV UL97- and UL54-mutations and a UL97-polymorphism with impact on phenotypic drug-resistance. *Antiviral Res.* 2016; 131: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.04.002>
13. Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C. Drug resistance mutations and associated phenotypes detected in clinical trials of maribavir for treatment of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 2022; 226(4): 576-84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa462>