

Infecção por poliomavírus: o diagnóstico precoce pode prevenir o desenvolvimento de nefropatia associada ao aloenxerto?

Polyomavirus infection: can early diagnosis prevent development of associated allograft nephropathy?

Autores

Marilda Mazzali¹

¹ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório de Investigação em Transplante, Campinas, SP, Brasil

A nefropatia do aloenxerto associada ao poliomavírus (NAPV) continua a ser um desafio diagnóstico e terapêutico em receptores de transplante renal, sendo a principal causa infecciosa de perda do enxerto.¹ Os regimes imunossupressores atuais estão associados a uma prevalência de virúria de aproximadamente 40%, seguida de viremia de 5 a 30%. No entanto, como o caso de infecção mais grave, a nefropatia do aloenxerto associada ao poliomavírus ocorre em um a dez por cento dos pacientes e está associada a sobrevida reduzida do aloenxerto. Nos primeiros relatórios, a NAPV foi associada a um alto risco de perda de enxerto (perto de 100%), mas a maioria desses estudos baseou-se em achados de biópsia de inclusão viral em células tubulares, principalmente em áreas corticais. Em 2000, Nicleleit e cols. descreveram o curso clínico da infecção por poliomavírus, mostrando que a presença de DNA de BKV no plasma era um método sensível e específico para identificação de NAPV.² Na sequência desse estudo, iniciativas foram conduzidas para desenvolver métodos mais específicos, sensíveis e não invasivos para detecção precoce de infecção por poliomavírus, incluindo carga viral no sangue, plasma e urina, detecção de proteínas específicas (PCR VP-1), exame quantitativo de Haufen-poliomavírus urinário e genotipagem de poliomavírus.¹

O diagnóstico precoce da infecção por poliomavírus foi associado a intervenção terapêutica precoce, levando principalmente à redução da terapia imunossupressora, isolada ou associada a protocolos antivirais como leflunomida ou cidofovir. Esta abordagem foi associada a uma melhoria na sobrevida

do enxerto nos casos em que a virúria ou a viremia foram eliminadas com a terapia. No entanto, em cerca de 50% dos casos a viremia persistiu apesar de alterações na imunossupressão, com progressão para perda do enxerto. Além disso, alguns pacientes desenvolveram episódios de rejeição aguda nos seis meses após o diagnóstico de NAPV. Vários estudos visaram correlacionar alta carga viral plasmática com histologia de aloenxerto mais grave, classificada como NAPV estágio B e caracterizada por inclusões virais em células tubulares corticais e inflamação intersticial moderada. Uma das hipóteses testadas foi a de que pacientes com NAPV presumida, isto é, ausência de inclusões virais na biópsia renal, teriam uma carga viral mais baixa em comparação aos pacientes com NAPV clássica, com inclusões virais em áreas medulares ou renais corticais. Drachemberg e cols. analisaram uma série de biópsias renais sequenciais com NAPV presumida ou clássica e as compararam com a viremia por BK. Os autores observaram que, apesar da viremia precoce comparável (sem diferença no log de BKV entre grupos), a persistência da viremia foi associada a pior histologia do aloenxerto e a perda de enxerto. No entanto, os autores não conseguiram determinar um valor de corte discriminatório para viremia associada a depuração viral ou progressão da doença viral.³

As diretrizes de transplante recomendam o rastreamento da infecção por poliomavírus com medidas quantitativas mensais da carga viral plasmática durante os primeiros três a seis meses após o transplante, e a partir de então a cada três meses até o final do primeiro ano pós-transplante. O rastreamento também deve ser realizado sempre que houver elevações inexplicáveis da

Data de submissão: 24/11/2017.

Data de aprovação: 24/11/2017.

Correspondência para:

Marilda Mazzali
E-mail: marildamazzali@gmail.com

DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-3986



creatinina sérica e após tratamento de rejeição aguda. A redução da terapia imunossupressora é sugerida para cargas virais plasmáticas persistentes ≥ 10.000 cópias/mL.⁴ No entanto, outros grupos sugerem um limiar viral mais baixo para pacientes de alto risco.

A principal desvantagem do monitoramento de DNA de poliomavírus é a variabilidade inter-ensaio, o que complica a interpretação dos resultados e atrasa a intervenção, com impactos negativos sobre cuidado ao paciente. Muitos fatores podem estar associados a tal variabilidade, incluindo padrões diferentes, diferenças na elaboração dos primers e variações genotípicas do BKV. De maneira a estabelecer um calibrador comum para ensaios de BK plasmático, a Organização Mundial da Saúde divulgou a primeiro Padrão Internacional para BKV, estabelecido em $7,2 \log_{10}$ UI/mL. A maioria dos testes comerciais foram calibrados com o padrão da OMS, reduzindo a variação no diagnóstico de BKV.^{4,5}

Godinho Pinto e cols. compararam um teste de detecção de poliomavírus interno com um kit de detecção comercial.⁶ O teste interno foi dirigido contra a proteína estrutural do capsídeo VP-1, considerada a área viral mais estável. Apesar da diferença de limiares entre os ensaios de detecção, com um corte 2 log mais alto para o teste interno, a eficácia na detecção precoce da infecção por poliomavírus foi comparável, com uma correlação linear satisfatória ($R^2 = 0,83$) entre os testes.

A principal contribuição do artigo acima é o desenvolvimento de um teste viável e reproduzível para a infecção por poliomavírus. Os métodos estão claramente descritos e podem ser replicados por outros grupos, permitindo o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica, com menores custos diretos e indiretos para programas de transplante.

REFERÊNCIAS

1. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-86.
2. Nickenleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, et al. Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-15.
3. Drachemberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, Ugarte R, Manavur M, Thomas B, et al. Histological Evolution of BK-Virus Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant* 2017;17:2078-91.
4. Tan SK, Milligan S, Sahoo MK, Taylor N, Pinsky BA. Calibration of BK Virus Nucleic Acid Amplification Testing to the 1st WHO International Standard for BK Virus. *J Clin Microbiol* 2017;55:923-30.
5. Randhawa P, Kant J, Shapiro R, Tan H, Basu A, Luo C. Impact of genomic sequence variability on quantitative PCR assays for diagnosis of polyomavirus BK infection. *J Clin Microbiol* 2011;49:4072-6.
6. Pinto GG, Poloni JAT, Paskulin DD, Spuldaro F, Barth AL, Manfro RC, et al. Quantitative detection of BK virus in kidney transplant recipients: a prospective validation study. *Braz J Nephrol* 2018. Unpublished.