

MANAGEMENT-UL INFECȚIEI CU CMV LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL

Cristina Cismaru¹, Doina Tătulescu¹, M. Lucan², Adriana Slavcovic²

¹ Clinica de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca

² Institutul de Urologie și Transplant Renal, Cluj-Napoca

Cuvinte cheie

CMV, infecție, sindrom, boală, transplant renal, donator (D), primitor (R) de grefă, profilaxie, terapie

CMV este un patogen important la pacienții transplantați renal datorită efectelor directe, cât și indirecte pe care le induce. Infecția evoluează cel mai adesea ca o viremie asimptomatică sau ca un sindrom febril, însoțit de neutropenie - sindromul citomegalic. Efectele indirecte sunt: imunodepresia și predispoziția la infecții fungice sau bacteriene. Profilaxia trebuie individualizată pe grupe de risc și în funcție de terapia imunosupresivă. Terapia standard a bolii CMV se realizează cu ganciclovir. Alternative terapeutice sunt: foscarnet, cidofovir, leflunomida. Rolul valganciclovirului în terapia infecției invazive este în curs de evaluare la pacienții transplantați renal.

Keywords

CMV, infection, syndrome, disease, renal transplantation, donor (D), recipient (R), prophylaxis, therapy

Management of CMV infection in renal transplant recipients

CMV is an important pathogen in renal transplant recipients due to both direct and indirect effects. Infection presents most often as asymptomatic viremia or with fever and neutropenia - CMV syndrome. Indirect effects are: suppressing of host defenses and predisposing to secondary infections with fungus and bacteria. Prevention must be individualized by risk group and immunosuppressive regimen. The standard therapy in CMV disease is with ganciclovir. Alternative therapies include foscarnet, cidofovir, leflunomide. The role of valganciclovir in treatment of invasive disease is on study.

Au trecut peste 50 de ani de la efectuarea primului transplant renal, în SUA, unei persoane cu rinichi polichistic. De atunci s-au efectuat în toată lumea peste 500.000 de intervenții de transplant renal, din care aproximativ 80.000 în SUA. Peste 56.000 pacienți cu IRC sunt pe liste, în așteptarea unui transplant renal.

Patogenii virali sunt cei mai importanți agenți microbieni cu impact negativ asupra organului transplantat^(4,14,16). Infecția CMV determină prin efect direct sindroame infecțioase și prin efect indirect accentuarea imunodepresiei, apariția infecțiilor oportuniste, precum și a rejetului (acut sau cronic) de grefă.

Incidența infecției cu CMV crește cu vârsta dar depinde și de statutul socio-economic, fiind înaltă în țările în curs de dezvoltare. Seroprevalența CMV

(prezența IgG CMV) în țările în curs de dezvoltare este mare din primii ani de viață (80-90%).

Persoanele transplantate pot fi infectate prin organul transplantat sau mai rar prin derivate de sânge. La acestea poate apărea primoinfecția, reinfecția cu altă tulpină sau se poate produce o reactivare a infecției latente, datorată imunodepresiei^(14, 21, 22). **Primoinfecția** este dovedită de diagnosticul infecției cu CMV la o persoană seronegativă anterior transplantului (IgM, IgG negative). Aceasta survine la aproximativ 4-5 săptămâni de la transplantul renal de la un donator pozitiv (D+) la un primitor negativ (R-) și este urmată de apariția IgM CMV. În **reinfecție** se detectează o tulpină nouă de CMV, diferită de cea care a produs infecția anterioară. **Reactivarea** unei infecții (în cazul R+ și D- sau + dacă au aceeași tulpină CMV) - apare la 3-4 luni

interval și este diagnosticată molecular, secvențele genice fiind identice cu cele din episodul anterior. Reactivarea survine la 10-15% dintre pacienții transplantați, cu imunosupresie convențională (adică în absența terapiei cu anticorpi antilimfocitari) și într-un procent mai mare în prezența anticorpilor antilimfocitari. În **boala citomegalică** se produce visceralizarea infecției, cu apariția pneumoniei, hepatitei, afectării SNC, renale, miocardice, pancreatice, retiniene. **Sindromul mononucleozic citomegalic** se manifestă prin febră peste 38°C, minimum 2 zile consecutiv, asociată cu supresie medulară (leucopenie, trombocitopenie) și hepatocitoliză⁽²⁷⁾. În acest caz este necesar diagnosticul diferențial cu alte infecții, care dau tablou clinic și paraclinic asemănător (HHV6, HHV8, adenovirusuri), dar și cu supresia medulară postmedicamentoasă.

Există o afinitate a virusului pentru organul transplatat, însă în cazul infecției CMV la pacienții transplantați renal, riscul efectelor directe și indirecte, este mic (8%), comparativ cu alte organe transplantate. Aceasta ar fi explicată de faptul că țesutul limfoid și endotelial, care reprezintă situsuri ale persistenței CMV, sunt mai reduse în rinichi^(4, 21, 22).

Principalii factori de risc pentru infecția cu CMV sunt (1,14):

- D+/ R- (donator seropozitiv pentru CMV și primitor seronegativ)
- utilizarea anticorpilor policlonali (preparate antilimfocitare, antitimonocitare)
- utilizarea anticorpilor monoclonali
- transplantarea de urgență
- utilizarea organelor de la donatori în moarte cerebrală
- retransplantarea (pentru rejet acut)
- rejetul acut

Se consideră că există 2 grupe de risc pentru infecția cu CMV: risc înalt- D+/R-, R care primesc produse antilimfocitare sau cei ce necesită terapie imunosupresoare suplimentară și risc redus: R+.

În absența profilaxiei, perioada cu riscul cel mai mare de apariție a bolii CMV este cuprinsă între 1 și 4 luni post transplant^(4, 14, 21). Incidența infecției pentru perechile R-/D+ și R+/D+ este similară (60-80%), iar incidența bolii CMV este de 56%, pentru perechea D+/R- și 20% pentru D+/R+.

Din această perspectivă managementul infecției cu CMV la transplantării renal rămâne o problemă extrem de importantă și de actualitate.

Infecția cu CMV este dovedită de izolarea virusului, a proteinelor virale sau a ADN-ului viral din sânge integral, plasma, leucocite din sânge periferic,

LCR, urină, țesuturi^(18, 25, 27). Pretransplant diagnosticul, infecției cu CMV se face prin determinarea IgM și IgG CMV la donator(D) și primitorul (R) de grefă, (după transplant prezentând utilitate mai redusă la R+ la care se urmărește reapariția IgM CMV și/sau creșterea de 4 ori în dinamică a IgG CMV). Pre și posttransplant se folosesc metode cantitative - determinarea antigenului PP65 și a ADN CMV prin real time PCR (rtPCR), care au o eficiență similară. Totuși se preferă rtPCR pentru perioadele de neutropenie și în cazurile de afectare gastro-intestinală a bolii CMV. Uneori, când metodele amintite nu oferă date, este necesară biopsia tisulară, cu identificarea modificărilor histopatologice (celule gigante cu incluzii intranucleare mari - "în ochi de bufniță") și mai rar cultură virală, ce are semnificație doar în prezența modificărilor histo-patologice amintite^(3, 8, 13).

Medicația antivirală actuală eficientă pe CMV este reprezentată de ganciclovir și valganciclovir^(7, 11, 20). Terapia cu aciclovir, valciclovir utilizată anterior, nu este la fel de eficientă⁽⁹⁾.

Profilaxia antivirală urmărește prevenirea replicării virale, deci a infecției, a reactivării bolii sau a progresiei spre boala activă (8, 18, 25). Avantajul profilaxiei este că nu necesită monitorizare paraclinică. Dezavantajul este că se administrează pacienților care probabil nu ar dezvolta boala nici în absența medicației, costurile unei administrări pe termen lung sunt substanțiale și există riscul dezvoltării rezistenței virale. Profilaxia "țintită" se referă la administrarea medicației antivirale pe perioada unui eveniment care se știe că determină replicarea virală și boala, în cazul majorității pacienților (ex. anticorpii antilimfocitari). Profilaxia post expunere se referă la administrarea medicației unui pacient predispus la îmbolnăvire, imediat post expunere la o sursă infecțioasă (ex. R-/D+), în scopul atenuării manifestărilor clinice ale bolii.

Nu există o atitudine unitară privind profilaxia infecției cu CMV.

Se acceptă că există grupe de risc care impun o atitudine profilactică diferită, notată cu gradele: A, B, C, D, E, unde A reprezintă indicația fermă a antiviralelor, grupul B are indicație de terapie, pentru C nu există o atitudine unitară, iar D și E nu au recomandare de medicație (20, 26). Astfel, în situația R+/D+ +/- și R-/D+ cu terapie antilimfocitară sau perechea R- și D cu statut serologic CMV necunoscut, se consideră un risc crescut, recomandarea profilaxiei fiind de grad A. Durata medicației ar trebui să fie de 6 luni cu monitorizare cantitativă

paraclinică (antigen PP65, ADN CMV individual sau combinate) ulterioară transplantului, săptămânală sau bisăptămânală până la 6 luni, pentru a verifica eficiența profilaxiei⁽²⁰⁾. Perechea R-/D+ cu imunosupresie convențională, are recomandarea B. Durata medicației este de 3-6 luni (conform ghidului american de transplant)^(7, 20). Perechea R-/D- cu imunosupresie convențională nu are recomandare de terapie (D, E), iar pentru R+/D+/- cu terapie imunosupresoare convențională nu există o atitudine unitară (C), rămânând la latitudinea fiecărui clinician în parte, să stabilească schema terapeutică. Acești recipienți fac parte din grupa de risc mic (reactivare, reinfecție cu CMV), iar ghidul american propune monitorizarea paraclinică cantitativă⁽²⁰⁾. Același ghid, constată că pacienții cu risc mic, dar cu terapie profilactică, au o supraviețuire mai bună a grefei, față de pacienții cu aceleași caracteristici, care au fost doar monitorizați paraclinic și tratați numai când se dovedea replicarea virală⁽²⁰⁾. Durata profilaxiei la acest grup, se stabilește de către clinician și este ghidată de rezultatele testelor paraclinice. În general ea durează între 10 și 100 zile post transplant, însă studiile au dovedit că reactivarea virală poate apare și tardiv, după primele 6 luni de la transplantare, deci unele centre de transplant susțin durata mai lungă a profilaxiei, însă în strictă corelație cu antigenemia PP65 și/sau ADN CMV și monitorizând reacțiile adverse: supresia medulară și rezistența virală⁽¹⁾.

Conform ghidului european de transplant, în cazul pacientului cu rejet acut de grefă, în perioada 0-6 luni post transplant, la care se impune reluarea terapiei imunosupresive agresive, se recomandă profilaxia antivirală a infecției/reactivării virale, anterior inițierii puls terapiei cu metilprednisolon. Nu se recomandă în aceste situații reluarea terapiei antilimfocitare, pentru a nu risca o visceralizare a infecției cu CMV. După perioada de 6 luni post transplant, persistența infecției virale active, implică și riscul de rejet cronic. În aceste situații terapia antivirală se apreciază de la caz la caz, în raport cu rezultatele examinărilor paraclinice (antigenemia PP65 și Rt-PCR)⁽⁷⁾.

Terapia profilactică se poate realiza cu:

1. aciclovir po 4 x 800mg/zi,
2. valaciclovir: 4 x 500mg/zi,
3. ganciclovir se administrează iv în doză de 2 x 5mg/zi, 7 zile, urmat de 5mg/zi, iv 5 zile/săptămână sau 3 x 1g/zi, po sau valganciclovir po,
4. valganciclovir dozele variază între 450 și

900mg/zi, cu eficiența dovedită de studii ca fiind similară. Valganciclovirul are o biodisponibilitate superioară ganciclovirului po (6, 15, 17). Deși doza de 900mg/zi este cea aprobată pentru profilaxie, multe centre de transplant utilizează doza de 450mg/zi po, datorită prezenței în majoritatea cazurilor a unui clearance creatininic mai redus și neutropeniei ca efect secundar^(7, 10, 11).

Dozele menționate sunt corespunzătoare unei funcții renale normale.

Terapia antivirală se poate utiliza precoce - anterior apariției simptomatologiei, dar după ce replicarea virală este dovedită (ADN CMV, AgPP65) sau tardiv, în condițiile bolii manifeste, în scopul limitării progresiunii bolii. Avantajul terapiei precoce este că se administrează imediat după confirmarea paraclinică a bolii, dezavantajul este că impune monitorizare paraclinică frecventă și implicit complianța pacientului⁽¹¹⁾. Recipienții de grefă renală cu infecție CMV asimptomatică, vor fi monitorizați clinic și paraclinic pe o perioadă de 6 luni post transplant, precum și pentru orice episod febril sau evocator de boală CMV (ex. leucopenia, trombocitopenia, hepatocitoliza), indiferent de perioada în care acesta apare și vor fi tratați. Terapia (precoce sau tardivă) se efectuează standard cu ganciclovir, iv, doza fiind de 2x5mg/kg/zi, pentru funcție renală normală, pe perioada relativă de 14-21 zile, cu verificarea răspunsului clinic și paraclinic - absența replicării virale^(12, 23). Practic terapia iv continuă până ce viremia devine nedetectabilă cu valganciclovir po, încă 3 până la 6 luni pentru consolidarea răspunsului terapeutic^(6, 8, 18).

Deși se apreciază că nu există studii suficiente care să valideze eficiența valganciclovirului asupra bolii CMV (se citează reactivări ale virusului după terapia gastro-enterocolitei CMV cu valganciclovir po), totuși acesta reprezintă o alternativă terapeutică pentru grupele cu risc redus, câștigând prin biodisponibilitate și complianță; doza este de 2 x 900mg/zi, po. Alte studii apreciază eficiența celor două preparate ca fiind similară^(5, 17, 24). Utilizarea dozelor suboptimale de ganciclovir și valganciclovir la pacienții cu neutropenie secundară medicației imunosupresoare, determină rezistență antivirală. În aceste condiții alternativele terapeutice sunt: foscarnet, cidofovir (cu riscul nefrotoxicității) și mai nou leflunomida^(11, 20). În cazul recipienților seronegativi și a celor cu răspuns lent la terapie se pot asocia imunoglobuline hiperimune 100-500mg/kg/doză, iv, lunar^(11, 20).

În concluzie, terapia utilizată pentru profilaxia

infecției CMV, trebuie individualizată în raport cu riscul pacientului de a dezvolta boala. Terapia actuală se realizează cu ganciclovir sau valganciclovir, dozele și durata terapiei se adaptează în raport cu funcția renală, răspunsul clinic și paraclinic.

Bibliografie

5. Akalin E, Bromberg JS, Sehgal V, et al. Decreased incidence of cytomegalovirus infection in thymoglobulin-treated transplant patients with 6 months of valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2004; 4:148.
6. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2106.
7. Avery RK. Valganciclovir Versus IV Ganciclovir for Therapy of CMV Viremia: Has Victory Been Achieved?. *Am J Transplant* 2007; 7:2062.
8. Brennan DC. Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:848.
9. Cervera C, Pineda M, Linares L, Marcos MA, Esteve C, Antón A, Cofán F, Ricart MJ, Navasa M, Pérez-Villa F, Pumarola T, Moreno A. Impact of valganciclovir prophylaxis on the development of severe late-cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2228-30
10. Chamberlain CE, Penzak SR, Alfaro RM, Wesley R, Daniels CE, Hale D, Kirk AD, Mannon RB. Pharmacokinetics of Low and Maintenance Dose Valganciclovir in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2008 Apr 29
11. Dmitrienko S, Yu A, Balshaw R, et al. The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Kidney Int* 2007; 72:1014.
12. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355:2032.
13. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, et al. A randomized prospective controlled trial of acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66:1682.
14. Gabardi S, Magee CC, Baroletti SA, Powelson JA, Cina JL, Chandraker AK. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis. *Pharmacotherapy*. 2004 Oct;24(10):1323-30.
15. Green M, Avery RK, Preiksaitis J. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 10):51.
16. Jung C, Engelmann E, Borner K, Offermann G. Preemptive oral ganciclovir therapy versus prophylaxis to prevent symptomatic cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33:3621.
17. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143:870.
18. Kamar N, Mengelle C, Esposito L, Guitard J, Mehrenberger M, Lavayssière L, Ribes D, Cointault O, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Predictive factors for cytomegalovirus reactivation in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J Med Virol*. 2008 Jun;80(6):1012-7.
19. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:2134.
20. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1758.
21. Len O, Gavalda J, Aguado JM, Borrell N, Cervera C, Cisneros JM, Cuervas-Mons V, Gurgui M, Martin-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Bou G, Carratalà J, Torre-Cisneros J, Pahisa A. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 1;46(1):20-7.
22. Liapis H, Storch GA, Hill DA, et al. CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: a retrospective analysis of qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:397.
23. Paya CV, Human A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:611.
24. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5:218.
25. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66:329.
26. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:659.
27. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive Treatment for Cytomegalovirus Viremia to Prevent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2006; 81:139.
28. Węclawiak H, Kamar N, Mengelle C, Guitard J, Esposito L, Lavayssière L, Cointault O, Ribes D, Rostaing L. Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J Med Virol*. 2008 May 6;80(7):1228-1232
29. Cortez J, Fischer S, Fahle G, Calhoun L, Childs R, Barrett J, Bennett J. Clinical Trial of Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detection of CMV in Peripheral Blood of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2003; 188: 967-972.
30. Berthous F, Abramowicz D, Bradley B, et al. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 15:71-74
31. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *CID* 2002; 34: 1094-7