

# BK Virus

Dr. Pınar Öngürü

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

# Giriş

## Onkogenik viruslar:

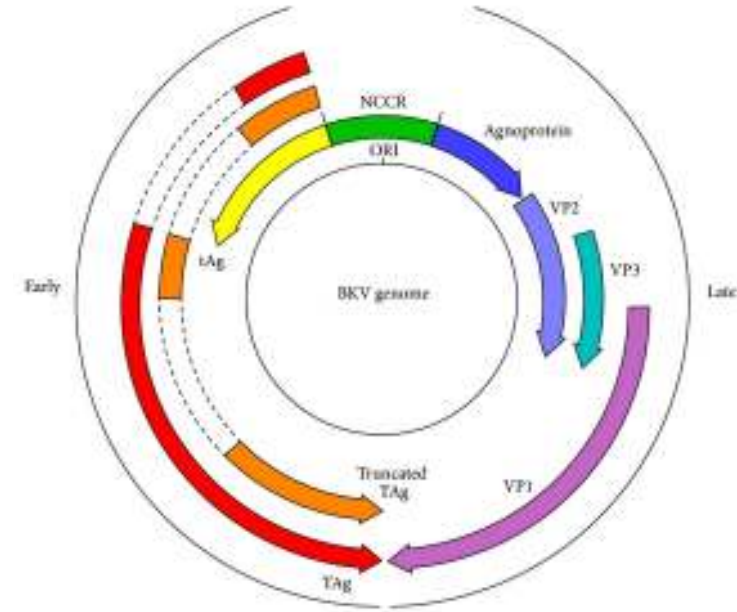
- Kanserlerin oluşumunda rol oynar
- BK Virus
  - İlk izolasyonu: Gardner, 1971
  - Üreter stenozu, renal trans alıcısının idrarında
  - 20 yıl sonra intertisyel nefrit ve allograft kaybı yaptığı anlaşıldı

# Giriş

- Potent immunosupresyon ile rejeksiyon oranı ↓
  - Ancak viral enfeksiyonlar ↑
  - Graft kaybı ↑
  - Önemi ↑
- Transplantasyon sonrası **en sık görülen oportunistik enfeksiyon**

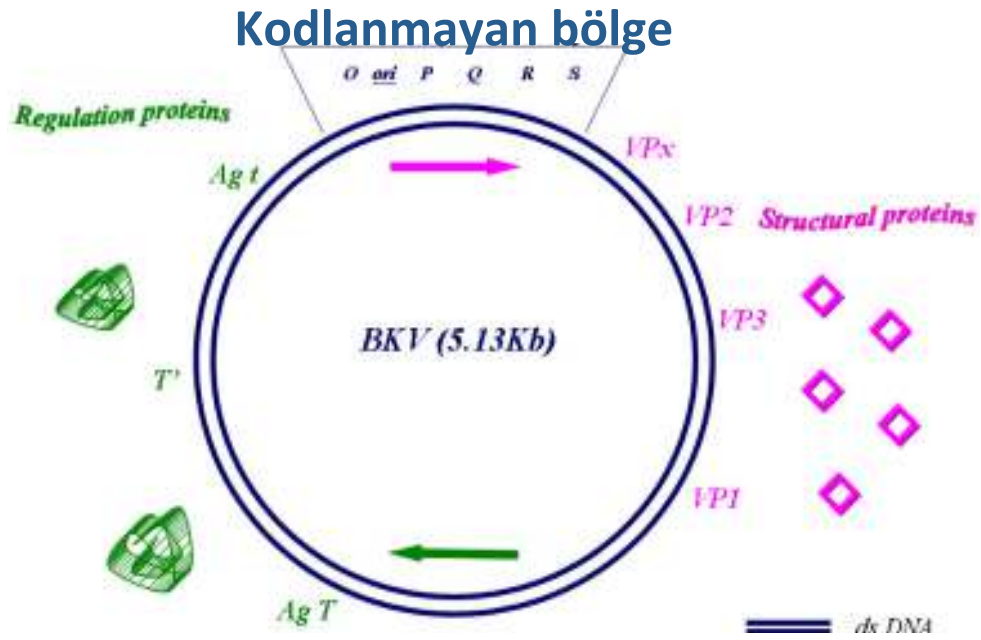
# Viroloji

- Sirküler
- Çift sarmallı
- Zarfsız
- DNA virüsü
- BK ve JC virus arasında %74 DNA homoloji



Zhong S, et. al. Distribution patterns of BK polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in American, European and Asian populations suggest co-migration of BKV and the human race. J Gen Virol. 2009 Jan;90(Pt 1):144-52.

Yogo Y, et. al. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. Rev Med Virol. 2009 Jul;19(4):185-99.



## Erken kodon bölgesi

düzenleyici proteinleri kodlar

- Large T-Ag
- Small T-Ag
- Agnoprotein

**tm supresor proteinlere (Rb, p53) bağlanır**  
konak hücrede hücre döngüsünü başlatır

## Geç kodon bölgesi

yapısal proteinleri kodlar

- VP-1
- VP-2
- VP-3

# Epidemiyoloji

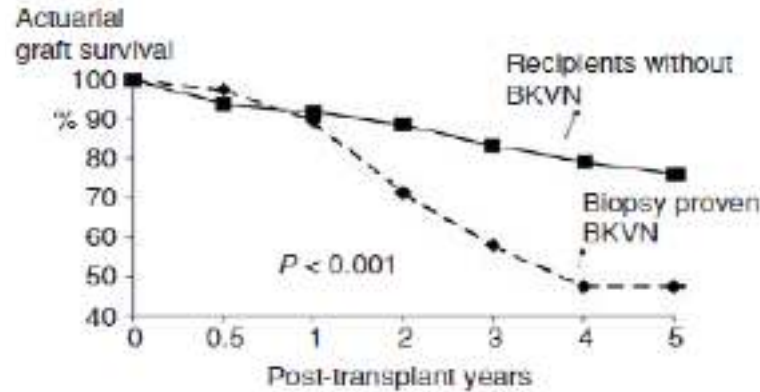
- Seroprevelans
  - 2-4. yaş hızla ↑
  - Erişkinlerde ~ %70-90
- Bulaş yolu net değil
  - **Oral / solunum** (Tonsil dokuda saptanmış)
  - Diğer olası bulaş:
    - Direkt temas, fekal-oral yol
    - Perinatal ve prenatal geçiş

Kantola K, et. al. Merkel cell polyomavirus DNA in tumor-free tonsillar tissues and upper respiratory tract samples: implications for respiratory transmission and latency. J Clin Virol. 2009 Aug;45(4):292-5.

Schmidt T. Et. al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. Am J Transplant. 2014 Jun;14(6):1334-45.

Gibson PE, et. al. J Clin Pathol. Occurrence of IgM antibodies against BK and JC polyomaviruses during pregnancy. 1981 Jun;34(6):674-9.

# Epidemiyoloji



- Her yerde yaygın
- Genitoüriner epitele tropizmi+
- BKVN: renal trans hastalarının ~ %10
  - Nakil başarısızlığı → %15-50

# Epidemiyoloji

- Primer enfeksiyondan sonra → **latent**
  - Renal ve üroepitel hücrelerde
  - Renal trans hastalarında enfeksiyon için odak
- Sağlıklılarda % 10-30 idrarla yayılır
- İmmunite ↓ →üriner yayılım> %50



# BKV Nefropatisi için Risk Faktörleri

- **Donor-ilişkili risk faktörleri:**

- Canlıdan nakil
- ABO uyumsuzluğu,
- CMV enfeksiyonu
- Donörün seropozitif olması
- Donörün virürisi

- **Alıcı ilişkili risk faktörleri:**

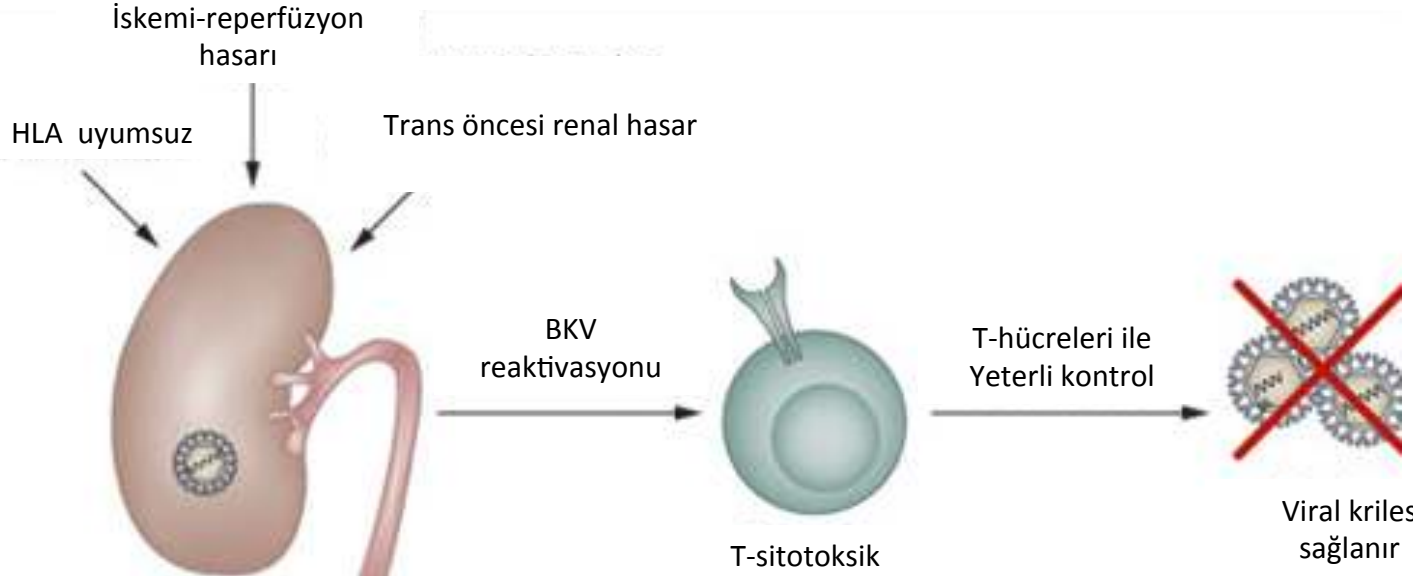
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Kafkas ırkı
- Asyallılar
- Hemodiyaliz> peritoneal diyaliz
- DM
- Önceden tubuler injury olması
- Seronegatif alıcı, seropozitif donör

- **Trans prosedurleri ile ilişkili risk faktörleri:**

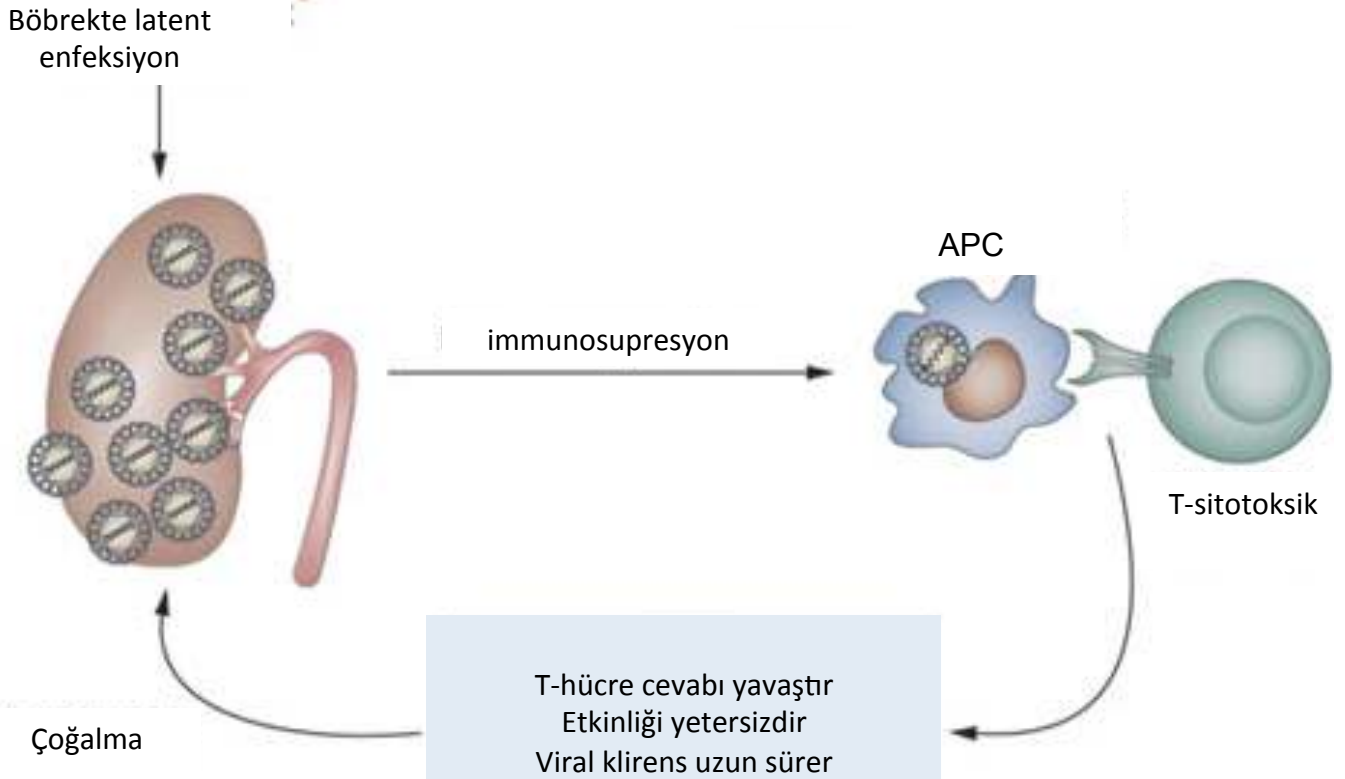
- Trans öncesi de-sensitizasyon
- Uzamış soğuk iskemisi
- Üretere stent konması
- Yüksek takrolimus düzeyleri
- Kalsinörin inh alıyor olması
- **Yoğun immunosupresyon alması**
- **Çoklu akut rejeksiyon epizodları**
- Lenfosit düşürücü ajanları alması

- **Virus ilişkili risk faktörleri:**

- VP-1 geninde sekans değişikliği olması
- Trans öncesi veya trans sonrası 1-5. günler arasında viremi olması
- Yüksek viral yük
- Viral yükün hızlı yükselmesi



**İmmunokompetan konak**  
BK virus replikasyonu kontrol edilir



**İmmunosupresif konak**  
KontROLSÜZ viral replikasyon

# Klinik

- Başlangıç zamanı: trans sonrası 6-150 hafta
- Primer enfeksiyon → çocuklukta
  - Sıklıkla asemptomatik
  - Nadiren ÜSYE ve akut sistit
- Tipik klinik:
  - Serum kreatinin ↑
  - Rejeksiyon tedavisine yanıt ∅

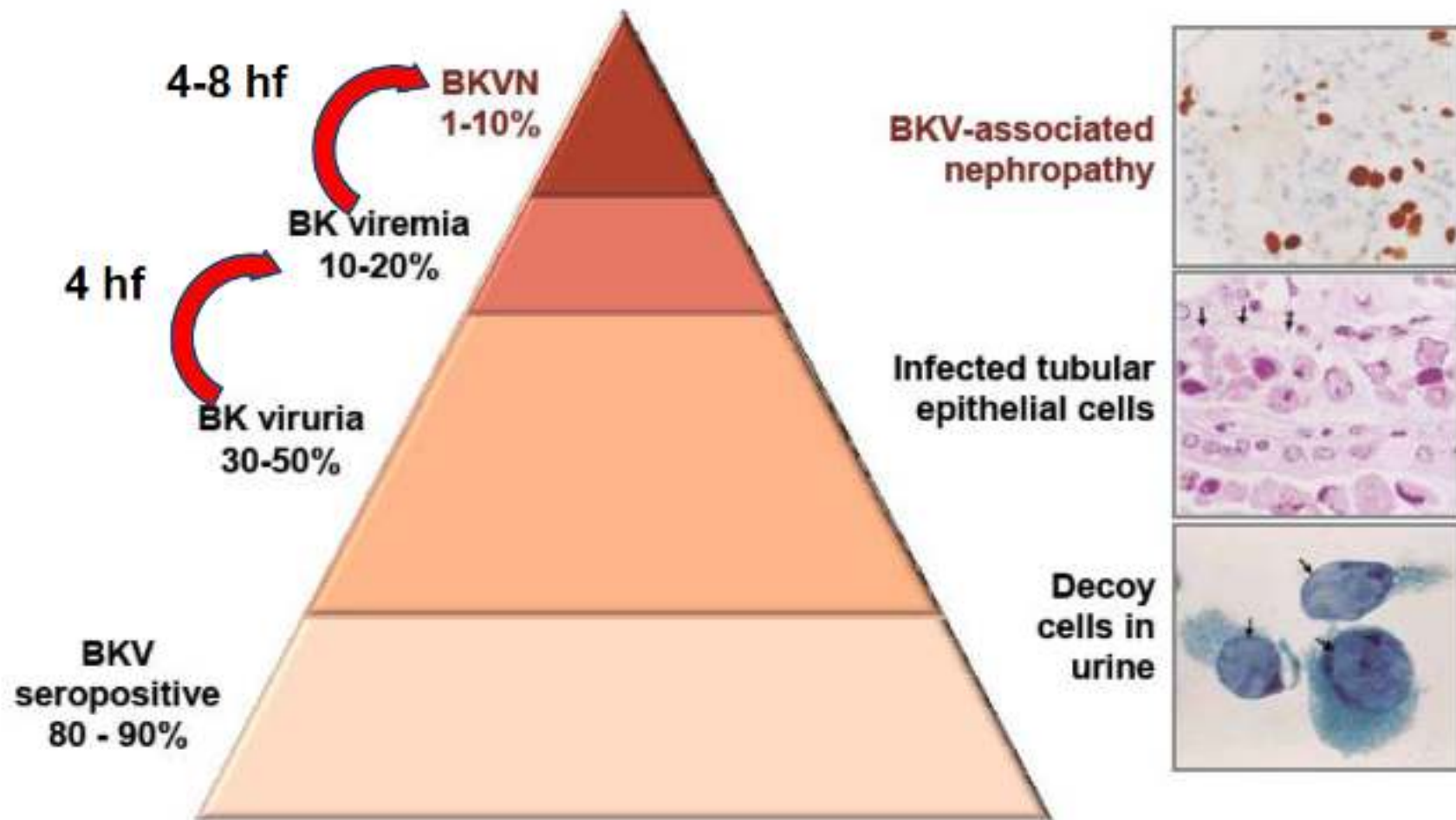
# Klinik

- Renal transplant alıcılarında:
  - Üreteral stenoz (%3)
  - BK nefropatisi
- Kİ transplant alıcılarında
  - Hemorajik sistit: IRIS: immün sistemin iyileşmesi ile BKV antijenine karşı aşırı immün yanıt
- Onkojenik etki;
  - BK virus ilişkili mesane kanseri
- Ürogenital sistem dışı belirti vermesi nadir:
  - meningo-encephalit
  - tükürük bezi enf, oral ülser
  - akut sol enf, pnömoni
  - Kİ aplazisi, nötropeni
  - kapiller kaçak send, hemofagositik sendrom

# Klinik

## Reaktivasyonun bulguları:

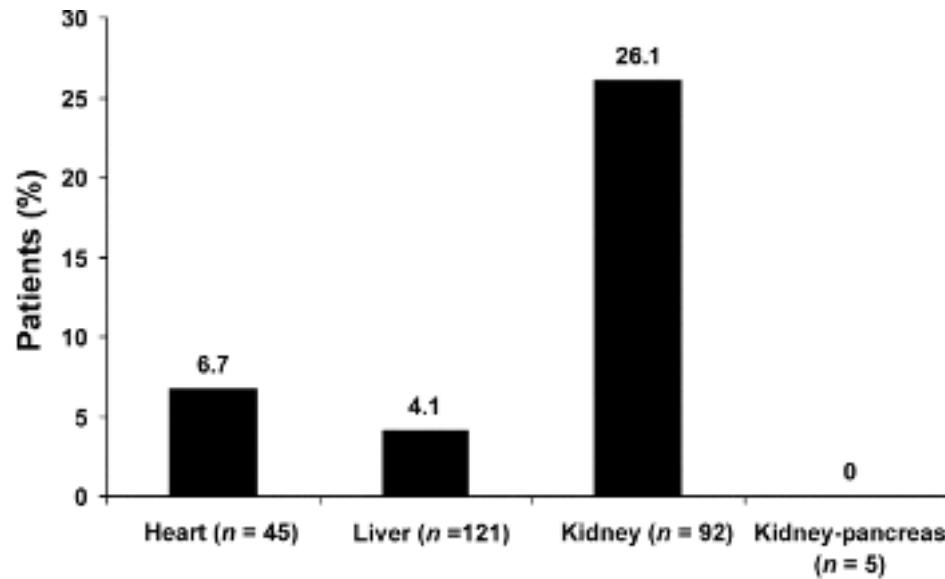
1. Virüri (%30-40)
2. Viremi (%10-20)
3. BKVN (%1-10)
  - Renal disfonksiyon ile kendini gösterir
  - Akut rejeksiyon ile karışır



Hirsch et al, NEJM 2002;347:488  
 Nickeleit et al NEJM 2000;342:1309

# Klinik

Karaciğer, kalp, akciğer ve Kİ nakilli hastalarda da görülebilir



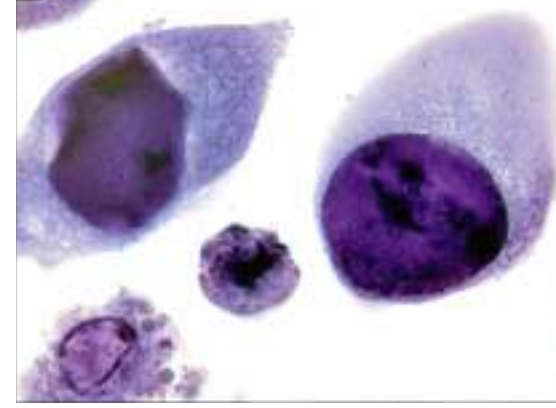
# BK Virus Nefropatisi

## **Tanısal sorunlar:**

- BKVN tipik olarak asemptomatiktir
- Sadece kreatininde yükselme ile ortaya çıkar
- Nadiren ateş, hematüri, sistit, hidronefroz



# Tanı



## İdrar Sitolojisi

- Viral aktivasyonun asemptomatik döneminde yararlı
- Decoy hücreleri:
  - Virusla yüklü epitel hücreleri
  - İdrarda saptanır
  - Ucuz
  - İntranükleer inklüzyonları var

Saptanma zamanı ~ 16 hf

**Sensitivite ~ %100**

Spesifite: %71

Pozitif prediktif değer: %29

Negatif prediktif değer: %100

# Tanı

## PCR / virüri

- PPD: % 40
- NPD: % 100
- Tarama testi olarak kullanımı yararlı
- İdrar PCR >  $10^7$  kopya/ml → BKVN ile korelasyon ↑

# Tanı

## PCR / viremi:

- Tedavi takibinde
- Organ naklinde, BK virus taramasında
- Viral yük > 10<sup>4</sup> kopya/ml → BKVN ile kuvvetli ilişkili

Saptanma zamanı ~ 23 hafta

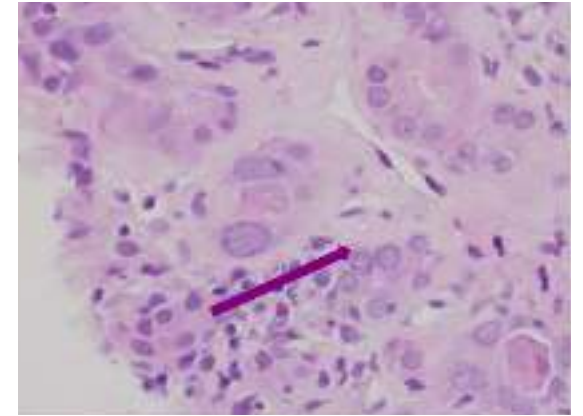
Sensitivite: %100

Spesifite: %88

PPD: %50

NPD: %100

# Tanı



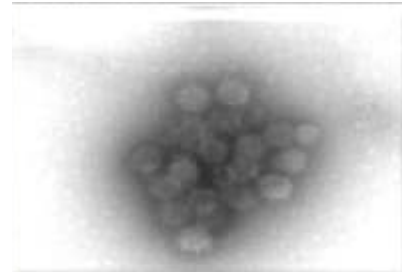
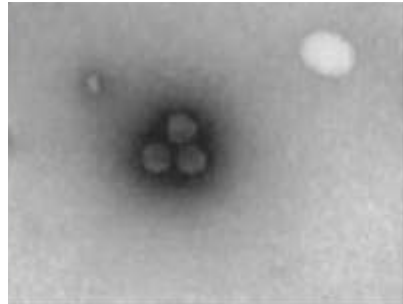
## Renal Biopsi

- Alıcı böbrekte BKVN tanısı için altın standart
  - Spesifitesi ↑↑↑↑
  - Tutulum fokal → biyopsi normal olabilir (%35)
  - Min 2 kor biyopsi alınmalı
- Renal tubul hücrelerinde: İntranükleer viral inklüzyonlar
- Histoloji: **tubuler atrofi ve fibrosis**

# Tanı

## İdrar Elektron Mikroskopisi

Tubuler epitelde viral partikül birikiminin (haufen) 3 boyutlu gösterilmesi



# Tanı

## Seroloji

- İmmunosupresiflerde negatif olabilir
- Tanıda  $\emptyset$
- Seroloji ne zaman yararlı?
  - Organ transplantasyonunda, virus geçiş riskinde
- Trans sonrası viral reaktivasyon riski
  - **En yüksek** (~%50): donör seropozitif / alıcı seropozitif

# Tarama ve Preemptif Tedavi

BKVN yönetiminde 2 yaklaşım:

- **Tarama ve preemptif tedavi (tercih edilir):**
  - İdrar ve plazma DNA tarama
- Biyopsi ile ispatlanmış nefrit

# Tarama testleri

- ilk **idrar** → Birkaç hafta sonra **kan** → **böbrek**
- PPD → **viremi** > virüri
- Birçok merkez **viremi taramasını** tercih ediyor

Screening method	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Decoy cells [8]	29	100	25	84
Haufen [35]	97	100	100	99
BK urine PCR [8, 36, 37]	40	100	100	78
BK serum PCR	50-60	100	100	88



# Tarama (KDIGO 2009)



- Ne zaman tarama yapalım?
  - 1-6. aylarda → her ay
  - Sonrasında 1. yıla kadar → 3 ayda bir
  - 18. ve 24. aylarda
  - Açıklanamayan krea ↑
- Ne ile tarama yapılmalı? Net değil
  - idrar sitolojisi / virüri/ viremi
  - Kılavuzlarda: **kantitatif plazma PCR** öneriliyor

# Tarama

- Pozitif testler doğrulanmalı

- İdrar DNA  $>10^7$  kopya/mL
- Plazma DNA  $>10^4$  kopya/mL



**BİYOPSİ**

- Plazma PCR (+)

- Serum kreatinin  $>$  bazal kreatinin



**BİYOPSİ**

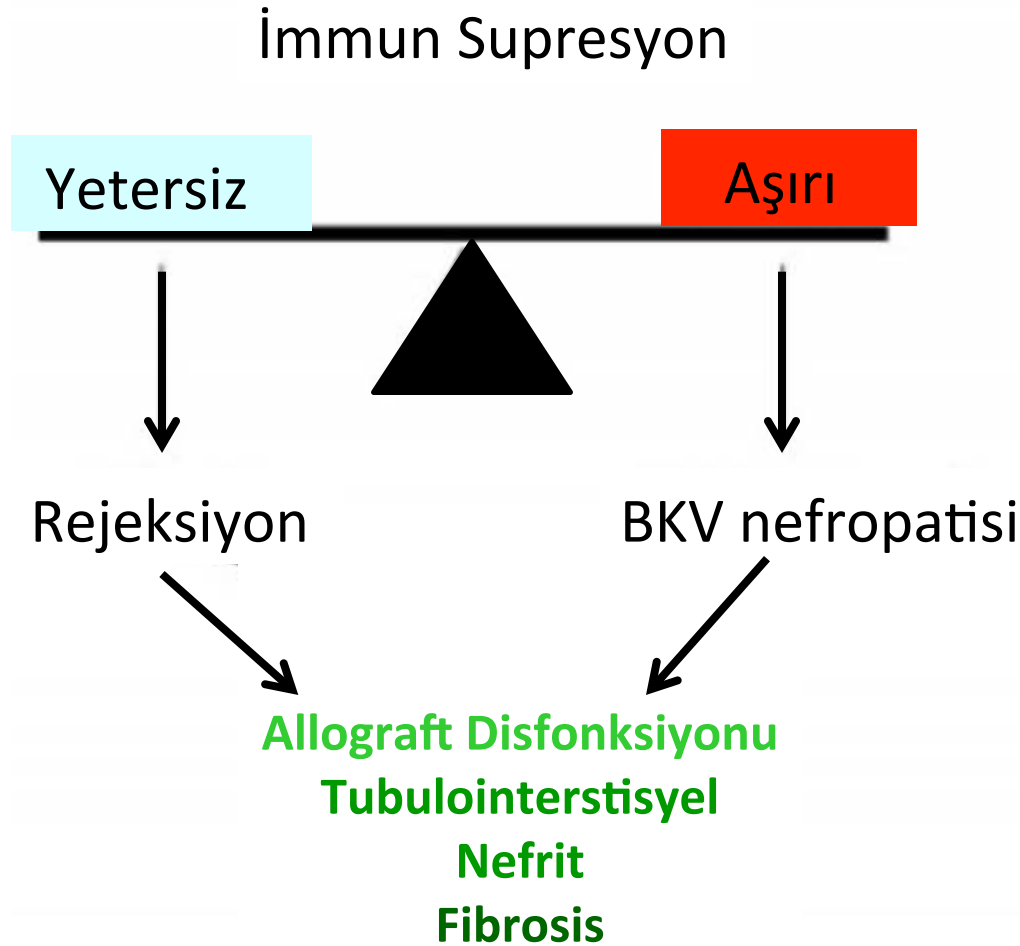
# BKV Enfeksiyonun Yönetimi

Yönetimi zor

Standardize tedavi stratejileri yok



# BKV Enfeksiyonunun Yönetimi



# Tedavi

## **In Vitro ve In Vivo Duyarlılık**

- BKV insan patojenidir
- Hayvan modelleri için uygun değildir
- Hücre kültüründe yapılan çalışmalarda orta aktivite gösteren ilaçlar:
  - Sidofovir ve diğer nükleozid analogları
  - Leflunomid
  - Kinolonlar
  - Topoizomeraz inhibitörleri
  - Protein kinaz inhibitörleri

# Tedavi

## Sidofovir

- CMV retinitinde onaylı
- Etki mekanizması
  - Viral DNA polimerazı inh eder
- Yan Etki:
  - Nefrotoksisite ↑, nötropeni, intraokuler hipotoni, üveit, proteinüri ve glikozüri
  - Nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır

# Tedavi

## **Sidofovir**

- Doz:
  - Renal tubuler hücrelerde konsantre olur
  - CMV'de verilen dozun %10-20'si
  - Öncesinde hidrasyon yapılmalı → nefrotoksisitesi ↓
- Tedavi süresi:
  - Viremi ve virüri kaybolana kadar

# Tedavi

## **Brinsidofovir**

- Sidofovirin lipid konjugesi
- Daha selektif
- Daha hızlı ve daha uzun etkili
- Nefrotoksitesi ↓↓↓ (prox tubullerde konsantre olmaz)
- Faz 2/3 çalışmaları devam ediyor



# Tedavi

- Prospektif
- Biyopsi ile kanıtlanmış 41 BKVN
  - 15- sadece imm sup ↓
  - 26- imm sup ↓ + adjuvan sidofovir
- BK viremisi açısından fark ∅
- 5/41– akut rejeksiyon gelişmiş
  - 1/26 sidofovir +
  - 4/15 sidofovir ∅



Figure 1. Kaplan-Meier analysis of graft survival in patients treated with adjuvant cidofovir ( $n = 26$ ) and patients without cidofovir treatment ( $n = 15$ ).

# Tedavi

## Kinolonlar

- DNA girazı ve benzeri enzimleri inh eder
  - Nalidiksik asid → in vitro **inh ettiği** gösterilen ilk antibiyotik
  - Siprofloksasin ve levofloksasinin → in vitro inh
- Bazı merkezlerde proflaktik kullanımı +
  - Hong Kong: KİT sonrası 50. güne kadar 2x500mg po cipro
    - BK viral yük belirgin daha ↓
    - Hemorajik sistit insidansı ↓

Farasati NA, et al. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK-virus in an in vitro culture system. Transplantation. 2005;79:116-8.

Portolani M et al. Suppression of BK virus replication and cytopathic effect by inhibitors of prokaryotic DNA gyrase. Antiviral Res. 1988;9:205-18.

Leung AYH, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation 2005;40:528-537.

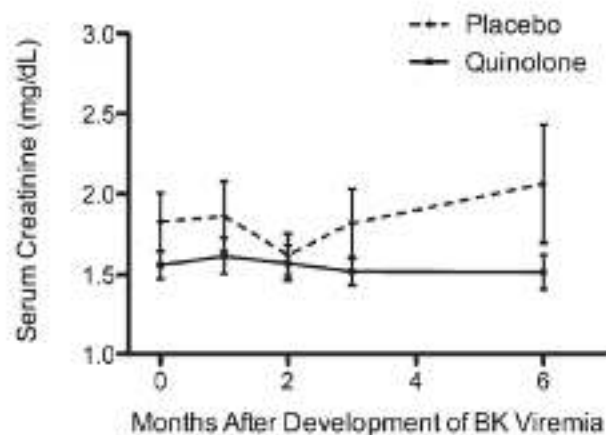
Miller AN et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1176-118

Outcome	Levofloxacin Group (n=20)	Placebo Group (n=19)	P Value
<u>Reduction in BK viral load at 3 mo (%)</u>	70.3±42.5	69.1±39.5	0.93
Patients with >50% reduction in BK viral load at 3 mo	15 (75)	13 (68)	0.73
<u>Reduction in BK viral load at 6 mo (%)</u>	82.1±34.7	90.5±22.2	0.38
Patients with >50% reduction in BK viral load at 6 mo	16 (84) (n=19)	17 (89) (n=19)	>0.99
<u>Increase in BK viral load at 3 mo</u>	5 (25)	3 (16)	0.69
Sustained BK viremia at 3 mo	13 (65)	14 (74)	0.73
Sustained BK viremia at 6 mo	11 (58)	13 (68)	0.74
<u>Allograft loss</u>	0 (0)	2 (11)	0.49

Fark yok

Study Time Point	Levofloxacin Group	Placebo Group	P Value
<u>BK viremia diagnosis</u>	1.6±0.4	1.8±0.8	0.19
1 mo	1.6±0.5	1.9±0.9	0.32
2 mo	1.6±0.5	1.6±0.6	0.76
3 mo	1.5±0.4	1.8±0.9	0.21
6 mo	1.5±0.5	2.1±1.6	0.17

Fark yok



# Tedavi

## **Leflunomide (Arava®)**

- Viral DNA sentez inh ile ilişkili olabilir
- **Antiviral + immunosupresif etkili + sitotoksik**
  - BKVN + akut rejeksiyon birlikte olduğu durumda tercih
- YE: anemi, trombositopeni, CMV viremisi, fungal pnömoni, hemoliz, trombotik mikroanjiopati

# Tedavi

## Topoizomeraz inhibitörleri

- **Kamptotesin:**
  - FDA onaylı topoizomeraz inhibitörü, onkolojik ajan
  - Anti-kanser ajan, multisistem toksik etkileri ↑↑
  - Klinik olarak BK enfeksiyonu rutin kullanımına uygun değil
- **NSC 270718:**
  - National Cancer Institute tarafından yeni geliştirilen, daha az toksik

# Tedavi

## **IVIG**

- Mekanizma: nötralizan aktivite (BK Ab içerir)
- Etkinliği ile ilgili veri kısıtlı
- Kullanıldığı durumlar:
  - BKVN + akut rejeksiyonun birlikte olduğu durum

# IVIG

[Transplant Proc.](#) 2015 Mar;47(2):394-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.01.012.

**Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients.**

[Vu D](#)<sup>1</sup>, [Shah T](#)<sup>2</sup>, [Ansari J](#)<sup>3</sup>, [Naraqhi R](#)<sup>4</sup>, [Min D](#)<sup>5</sup>.

- Renal trans, **persistan viremi ve BKVN 30 hasta**
- **İmmun supresyon azaltılmış + leflunomid**
- Bu tedaviye **8 hf yanıtı olmayanlara- IVIG verilmiş**
- 27 hasta (%90): viremi temizlenmiş
- Sonuç: immün supresif doz azaltılmasına ve leflunomid tedavisine yanıtızsız vakalarda IVIG denenebilir

# Tedavi Takibi

- Tedavi süresince **serum viral yük** takip edilmeli:
- Serum viremi negatifleşince, **idrар viral yük** ölçümleri başlamalı
- İdeal yanıt: idrar viral yükün negatifleşmesi (her zaman mümkün değil)
- **Serum kreatinin** ölçümü de önemli
  - Bazale göre artış olursa, renal biyopsi yapılmalı
    - Akut rejeksiyon
    - BKVN'de ilerleme



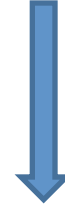
# BKV Enfeksiyonunun Yönetimi

İlk yapılması gereken: **İmmunosupresif tedavi azaltılması**



½ hastada renal disfonks devam eder

4 hafta içinde viremi azalmaz ise



İmmunosupresif dozlar yeniden azaltılmalı, kesilmeli, değiştirilmeli

**Antiviral tedavi başlanmalıdır ?**

## Summary of treatment strategies for BKV and BKVN

Treatment	Reference	Immunosuppression adjustment strategy	Patients with BKV or BKVN	Outcome	Adverse events
Immunosuppression reduction	Hirsch <i>et al.</i> [8]	Varied; CNI minimization or switch of agent	5	<u>4/5 cleared BKV</u>	-Three episodes of rejection -No allograft losses to BKVN
	Almeras <i>et al.</i> [57]	CNI and MMF dose reduction simultaneously	11	<u>8/11 cleared BKV</u>	-Three episodes of rejection -No allograft losses to BKVN
	Weiss <i>et al.</i> [58]	Withdrawal of CNI or MMF versus dose reduction of both CNI and MMF	35	<u>19/35 retain allograft function</u>	-CNI withdrawal is associated with superior allograft survival compared with dose reduction strategy
	Schaub <i>et al.</i> [33]	CNI minimization followed by discontinuation of MMF	38	<u>35/38 cleared BKV</u>	-Three episodes of acute rejection -No graft losses due to BK -No difference in patient or kidney survival with BK
	Hardinger <i>et al.</i> [59]	MMF discontinuation followed by minimization of the CNI	23	<u>12/23 cleared BKV</u>	-Five episodes of acute rejection -No graft losses due to BK -Patient survival was inferior in the BK group, but allograft survival was similar
Leflunomide	Faguer <i>et al.</i> [60]	MMF replaced with leflunomide	11	<u>5/11 cleared BKV</u>	-One episode of acute rejection -One graft lost to BKVN
	Leca <i>et al.</i> [61]	MMF replaced with 'low-dose' or 'high-dose' leflunomide	21	<u>11/21 cleared BKV</u>	-Four graft losses
Cidofovir	Kuypers <i>et al.</i> [62]	MMF/CNI reduction with/without 'adjuvant' cidofovir	21	<u>6/8 cidofovir patients cleared BKV</u>	-Two acute rejections in the cidofovir group -No graft losses in the cidofovir group

are at best inconclusive. One single-center trial [62] of 21 patients compared immunosuppression reduction alone versus addition of cidofovir and found better allograft survival with cidofovir use but no difference in BK clearance. Many other studies [66, 67] have failed to find a benefit with cidofovir use, and the risk of renal side effects is significant. In a single-center case series [68], leflunomide was reported to be an effective treatment for BKVN and only 5% of patients treated lost their allografts; however, most studies have not demonstrated a benefit with the addition of this agent. At this time, we do not recommend the use of cidofovir or leflunomide as adjuvant therapy for BKVN.

### CONCLUSION

BK infection is a relatively common and early posttransplant complication after kidney transplantation. Careful screening can prevent allograft loss and should be employed. Serum BK PCR is the preferred screening method but alternatives exist. Translational laboratory-based assays are being developed that may provide additional information regarding patient clinical course in the future. The mainstay of treatment remains careful reduction of immunosuppression and close monitoring for the development of acute rejection. Prospective

# SONUÇ OLARAK...

- Renal transplantlı hastalarda BK virus enfeksiyonu özellikle akılda tutulmalıdır
- Allograft kaybına neden olabilir
- Tarama ve preemptif tedavi stratejileri uygulanmalıdır (en az 2 yıl takip)
- BKV enfeksiyonunda yapılması gereken en önemli yaklaşım: immun supresif ajanların dozunun ↓
- Rutinde adjuvan antiviral tedavilerin kullanımı tartışmalıdır

**TEŐEKKÖR EDERİM**

