

Agnieszka Furmańczyk, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Instytut Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Nawrotowa choroba CMV o ciężkim przebiegu u pacjenta po przeszczepieniu nerki — opis przypadku

Recurrent, severe CMV disease in a patient after renal transplantation — a case report

ABSTRACT

Cytomegalovirus is one of the most common pathogens occurring in organ transplant recipients. The risk of developing CMV disease is relatively low in patients after renal transplantation, the highest risk occurs in recipients of pancreas.

CMV disease may appear as the form of CMV syndrome (fever, weakness, fatigue, thrombocytopenia) or as invasive CMV disease (pneumonia, colitis, hepatitis, pancreatitis or involving the transplanted organ). CMV disease in transplant patients requires the treatment with ganciclovir (GCV). Ther-

apeutic difficulties arise in the case of slow response to treatment with GCV. Clinical relative antiviral resistance of CMV to GCV can be overcome by high doses of GCV. Resistance is usually associated with CMV mutation known as *UL97* and *UL54*. We present the therapeutic difficulties during treatment of primary CMV disease in patient after renal transplantation. Applied treatment included tempered immunosuppressive regimen, high doses of GCV and CMVIG.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 3, 169–173

Key words: cytomegalovirus, renal transplantation, primary CMV infection

WSTĘP

Wirus cytomegalii jest jednym z częstszych patogenów występujących u biorców przeszczepów narządowych. Ryzyko rozwoju choroby CMV jest relatywnie najmniejsze u pacjentów po transplantacji nerki, największe ryzyko występuje u biorców trzustki. Zakażenie CMV najczęściej ma miejsce w dzieciństwie. U około 80% populacji dorosłej stwierdza się przeciwciała anti-CMV w klasie IgG. Po transplantacji może dojść do reaktywacji latentnego zakażenia CMV lub, rzadziej, do

nadkażenia szczepem CMV dawcy (zakażenie wtórne). W przypadku pierwotnego zakażenia po transplantacji źródłem wirusa jest przeszczepiony narząd lub preparaty krwi zawierające leukocyty zakażone CMV.

Choroba CMV może przebiegać pod postacią zespołu CMV (gorączka, osłabienie, zmęczenie, leukopenia, trombocytopenia) lub jako inwazyjna choroba CMV (zapalenie płuc, jelit, wątroby, trzustki, zajęcie przeszczepionego narządu). Choroba CMV u pacjentów po transplantacji wymaga leczenia gancyklowirem (GCV) do momentu wyeliminowania wirerii

Adres do korespondencji:

Ilek. Agnieszka Furmańczyk
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii, Instytut Transplantologii
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
e-mail: afurmanczyk@gmail.com

►► Ryzyko rozwoju choroby CMV jest relatywnie najmniejsze u pacjentów po transplantacji nerki, największe ryzyko występuje u biorców trzustki ◀◀

CMV. Trudności terapeutyczne pojawiają się w przypadku powolnej odpowiedzi na leczenie GCV. Kliniczna, względna oporność CMV na GCV może zostać przełamana stosowaniem wysokich dawek GCV. Oporność jest najczęściej związana z mutacją CMV lub wynika z głębokiego niedoboru odporności [1, 2].

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoletni pacjent po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego, otrzymujący immunosupresję w schemacie prednizon, takrolimus i mykofenolan sodu (MPS), z pierwotnie niezadowolającą czynnością nerki przeszczepionej (najniższe stężenie kreatyniny wynosiło 3,2 mg/dl), ze schyłkową niewydolnością nerek własnych w przebiegu prawdopodobnie gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (bez biopsji), został przyjęty do Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii blisko 2 miesiące po transplantacji z powodu gorączki, osłabienia, bólów brzucha i biegunki trwających od około 2 tygodni pomimo ambulatoryjnego leczenia aksetilem cefuroksymu.

W badaniu przedmiotowym uwagę zwracało wyniszczenie chorego oraz powiększenie wątroby. Diureza wynosiła około 2 l/d. W badaniach dodatkowych stwierdzono stężenie kreatyniny w surowicy 4,4 mg/dl (poprzednie 3,5 mg/dl), eGFR wynosił 17 ml/min/1,73 m². Badanie morfologii krwi obwodowej ujawniło niedokrwistość HCT 24%, RBC 2,63 T/L, HGB 8,0 g/dl, leukopenię 3,7 G/l (granulocyty stanowiły 81%, limfocyty 11%), małopłytkowość — PLT 113 G/l. W badaniach biochemicznych odnotowano prawidłowe stężenie CRP oraz prawidłowe próby wątrobowe i trzustkowe. Wykluczono hemolizę wewnątrznaczyniową. W badaniu ogólnym moczu nie wykryto nieprawidłowości. W badaniach obrazowych — rentgenogramie klatki piersiowej i USG jamy brzusznej — nie uwidocznilo istotnych patologii. Oznaczono status serologiczny CMV biorcy — nie wykryto przeciwciał anti-CMV w klasach G i M immunoglobulin; status serologiczny dawcy nie był wówczas znany. Podejrzewając chorobę CMV, oznaczono ilościowo antygen wczesny CMV pp65 w leukocytach krwi obwodowej i uzyskano wynik dodatni (200 zainfekowanych komórek w preparacie). Rozpoznano pierwotną chorobę CMV i rozpoczęto leczenie dożylnie GCV w dawce maksymalnej dostosowanej do GFR (3 mg/kg mc.). Wobec powikłań infekcyjnych zredukowano

immunosupresję — zmniejszono dawki takrolimusa i MPS o 1/3. Pacjent wymagał przetoczenia łącznie 2 j. koncentratu krwinek czerwonych. Transfuzja odbyła się z zastosowaniem filtrów antyleukocytarnych. Po kilku dobach leczenia uzyskano ustąpienie gorączki i ograniczenie biegunki. W kolejnych dobach hospitalizacji nie osiągnięto poprawy czynności przeszczepu. Wykonano biopsję nerki przeszczepionej, nie stwierdzając cech ostrego odrzucania (AR, *acute rejection*). Po 2 tygodniach leczenia GCV oznaczona antygenemiami pp65 utrzymywała się na poziomie 170 zainfekowanych komórek w preparacie. Stężenie kreatyniny wynosiło 3,7 mg/dl. Wobec powolnej odpowiedzi na leczenie GCV, przy stabilnych parametrach morfologii, zastosowano dawki GCV 2-krotnie większe niż należne (2 × 3 mg/kg mc.). Leczenie kontynuowano przez 2 tygodnie i uzyskano zmniejszenie antygenemii pp65 do 2 zainfekowanych komórek w preparacie i poprawę stanu klinicznego. Odnotowano natomiast zwiększenie kreatyninemii do 4,3 mg/dl. Po wykluczeniu przeciwwskazań wykonano drugą biopsję przeszczepu i stwierdzono cechy ostrej, miernie nasilonej mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, *thrombotic microangiopathy*), bez cech AR. Badanie immunohistochemiczne (badanie na materiale mrożonym) na obecność złożeń C4d wypadło ujemnie (co wykluczało odrzucanie humoralne jako przyczynę TMA). Nie stwierdzano cech hemolizy. Z uwagi na TMA, pomimo adekwatnych stężeń takrolimusa, zmniejszono jego dawki i podano metylprednisolon po 125 mg *i.v.* przez 7 dni. Zmniejszono również dawki GCV do 3 mg/kg mc.

Jako czynnik wywołujący TMA rozważano: tłącą się infekcję CMV, toksyczność GCV lub takrolimusa. Po 31 dobach leczenia GCV wobec eliminacji wirerii zredukowano dawki GCV do 50 mg/d. (1 mg/kg mc.), nie podwyższono dawek takrolimusa, utrzymując stężenie we krwi 3 ng/ml. Zaowocowało to obniżeniem stężenia kreatyniny do 2,7 mg/dl. W kolejnym oznaczeniu antygenemii pp65 wykryto 6 zainfekowanych komórek. Z powodu nasilenia replikacji CMV u pacjenta z hipogammaglobulinemią (stężenie IgG wynosiło 5,5 g/dl przy normie 6–11 g/dl) podano ludzką hiperimmunoglobulinę przeciwko wirusowi CM (anty-CMV, CMVIG) *i.v.* 2-krotnie w odstępie 2 tygodni w dawce 50 j./kg mc. Po 18 dobach kolejne oznaczenie antygenemii pp65 wynosiło 3 zainfekowane komórki. W stanie ogólnym dobrym pacjent został wypisany do domu, stężenie kreatyniny w dniu wypisu

wynosiło 3,3 mg/dl. Wobec ograniczonej skuteczności GCV, niewydolności nerki przeszczepionej i podania hipergammaglobuliny nie kontynuowano profilaktyki przeciwwirusowej.

Po 3 tygodniach miała miejsce druga hospitalizacja, której powodem były dolegliwości dyspeptyczne, biegunka, chudnięcie. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały wyniszczenie pacjenta oraz masywne plesniawki jamy ustnej. W badaniach dodatkowych — stwierdzono stężenie kreatyniny 5,1 mg/dl, stężenie CRP, parametry wątrobowe pozostawały w granicach normy; badanie morfologii krwi obwodowej ujawniło stabilną małopłytkowość 120 G/l, HCT 37%, RBC 4,01 T/L, HGB 12,3 g/dl, WBC 7,2 G/l. W badaniu ogólnym moczu — bez odchyleń. W badaniu USG nie uwidoczniło przeszkody w odpływie moczu, zarejestrowano prawidłowy kształt krzywej spektrum przepływów w tętnicach wewnątrznerkowych przeszczepu.

Podejrzewając nawrót choroby CMV, oznaczono antygenemii pp65, która wynosiła 250 zainfekowanych komórek w preparacie. Ponownie wdrożono leczenie GCV w dawce 1,25 mg/kg mc. (GFR 13 ml/min/1,73 m²). Po 2 dniach leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjenta, natomiast czynność nerki pogarszała się. Wykonano 3. biopsję przeszczepu i uwidoczniło zmiany graniczne oraz arteriosklerozę ze znacznego stopnia redukcją światła tętnic (zaawansowane przewlekłe zmiany zarostowe mogły być wynikiem przebytego wykrzepiania), nie stwierdzono cech aktywnej TMA. W badaniach biochemicznych obserwowano cechy tubulotoksyczności inhibitora kalcineuryny — hiperkaliemię, hiperurykemię i hipomagnezemię. Odstawiono takrolimus, kontynuowano leczenie GCV. Po tygodniu stężenie kreatyniny obniżyło się do 3 mg/dl. W morfologii obserwowano tendencję do leukopenii i trombocytopenii, wstrzymano MPS, pozostawiając chorego na monoterapii prednizonem w dawce 15 mg. Ponadto antygenemii pp65 zwiększyła się, wykryto powyżej 500 zainfekowanych komórek w preparacie. Ponownie pacjent otrzymał maksymalne dawki GCV (3 mg/kg mc., GFR 22 ml/min/1,73 m²). Przejściowo rozwinął objawy działań niepożądanych GCV (ból głowy, gorączka, hipertransaminazemia). Po 10 dniach leczenia, wobec malejącej antygenemii, zredukowano dawkę GCV do 1,25 mg/kg mc. Leczenie nawrotu choroby CMV łącznie trwało 30 dni i uzyskano 2-krotnie negatywny wynik

antygenemii pp65. W kolejnych dobach hospitalizacji odnotowano wzrost kreatyninemii do 6,4 mg/dl. Wykonano 4. biopsję przeszczepu, stwierdzając zmiany graniczne. Pacjent otrzymał leczenie wlewami metyloprednisolonu w trzech pulsach po 250 mg *i.v.* Dołączono do prednizonu mykofenolan mofetilu w dawce 2 × 500 mg z dobrą tolerancją. Po leczeniu stężenie kreatyniny w surowicy zmniejszyło się do 3 mg/dl w dniu wypisu. Pacjent otrzymał profilaktykę walgancyklowirem w dawce 2 × 450 mg na 90 dni.

W ciągu dotychczasowej 2-letniej obserwacji ambulatoryjnej nie stwierdzano u pacjenta nawrotu choroby CMV. Okresowo oznaczając antygenemii pp65, uzyskiwano negatywne wyniki. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej w poradni stężenie kreatyniny wynosiło 3 mg/dl.

KOMENTARZ

W przedstawionym przypadku trudności terapeutyczne wynikały między innymi z wolnej odpowiedzi na leczenie GCV przy jednocześnie niezadawalającej czynności nerki przeszczepionej, co ograniczało możliwości leczenia alternatywnego (foskarnet lub cidofovir) [1, 3]. Stwierdzano kliniczną, względną oporność CMV na GCV, która była wskazaniem do stosowania większych niż należne, suproptymalnych dawek GCV oraz CMVIG. Oporność CMV na GCV jest stwierdzana w 5–10% przypadków. Najczęstsza z mutacji (> 90%) to mutacja dotycząca genu *UL97*. W zależności od lokalizacji mutacji w kodonie, a w konsekwencji — siły oporności, stężenie GCV konieczne do zahamowania w 50% replikacji wirusa (*IC50, half maximal inhibitory concentration*) może być różne. Klinicznie skutkuje to podawaniem ponadstandardowych dawek GCV [2]. Czynnikiem ryzyka rozwoju tego typu oporności jest przeszczepienie narządu od dawcy CMV IgG(+) biorcy CMV(-), wysoka replikacja CMV, niedobory odporności i suboptymalna ekspozycja na GCV. Kotton i wsp. [2] podają algorytm postępowania w razie podejrzenia lekooporności CMV. W przypadku stwierdzenia głównej mutacji CMV (*major UL97 mutation*) i obecności czynników ryzyka rozwoju oporności, dawki GCV mogą wynosić więcej niż pięciokrotność *IC 50* i wówczas autorzy proponują leczenie foskarnetem. W przypadku stwierdzenia *minor UL97 mutation* dawki GCV wynoszą mniej niż pięciokrotność *IC 50* i autorzy proponują kontynu-

►► Stwierdzenie choroby CMV u pacjentów po transplantacji stanowi bezwzględne wskazanie do leczenia GCV ◀◀

owanie terapii w zwiększonych dawkach oraz ewentualnie oznaczenie mutacji UL54 *pol*. Mutacja ta z kolei wiąże się z opornością na cidofovir [4].

Autorki niniejszej pracy nie wykonywały badania w kierunku mutacji CMV i oporności genetycznej CMV na GCV z powodu braku takich możliwości. Ponadto początkowo nie był im znany status serologiczny CMV dawcy oznaczony w innym ośrodku transplantacyjnym w chwili przeszczepienia. Biorca CMV IgG(-) otrzymał narząd od dawcy CMV IgG (+), a jednocześnie nie otrzymał profilaktyki przeciwwirusowej. Jest to sytuacja wysokiego ryzyka rozwoju pierwotnej choroby CMV. Początek choroby miał miejsce typowo we wczesnym okresie potransplantacyjnym, gdy siła immunosupresji jest duża. Infekcja 2-krotnie przybrała postać inwazyjnej choroby CMV z zajęciem przewodu pokarmowego. Stwierdzenie choroby CMV u pacjentów po transplantacji stanowi bezwzględne wskazanie do leczenia GCV. Czas trwania leczenia jest determinowany odpowiedzią kliniczną i zahamowaniem replikacji wirusa. W praktyce leczenie kontynuuje się do uzyskania negatywnych wyników replikacji wirusa. W postaciach brzusznych choroby CMV jest zalecane dłuższe leczenie [1, 5]. W przedstawionym przypadku pierwsza stwierdzona antygenemia pp65 wynosiła 200 zainfekowanych komórek. Wykonanie biopsji przeszczepu i wykluczenie AR pozwoliło na redukcję immunosupresji, pomimo niezadowalającej czynności przeszczepionej nerki. Po 2 tygodniach leczenia optymalnymi dawkami GCV i po redukcji immunosupresji, w następnym oznaczeniu antygenemia pp65 wynosiła 170 zainfekowanych komórek. Słaba odpowiedź na leczenie GCV była wskazaniem do zastosowania dawek supraoptymalnych GCV, co zaowocowało znacznym ograniczeniem choroby — po kolejnych 2 tygodniach leczenia znaleziono 2 zainfekowane komórki w preparacie. Duża ekspozycja na GCV najprawdopodobniej wywołała TMA stwierdzoną w 2. bioptacie nerki przeszczepionej. Wśród leków immunosupresyjnych najsilniej reaktywujących CMV wymienia się przeciwciała poliklonalne (ATG, tymoglobulina), monoklonalne OKT3, słabszy wpływ mają azatiopryna i kwas mykofenolowy, natomiast glikokortykosteroidy, inhibitory kalcineuryny, inhibitory mTOR, basiliximab, daklizumab nie wpływają na reaktywację latentnych form CMV, lecz nasilają replikację CMV [1]. Podczas leczenia metylo-

prednizolonem replikacja CMV nieznacznie zwiększyła się, dlatego utrzymano GCV i zabezpieczono pacjenta, podając CMVIG. Dawkowanie CMVIG u pacjentów po transplantacji narządów unaczynionych jest uzależnione od ciężkości choroby i czasu, jaki upłynął od momentu przeszczepienia. W tym przypadku, w 12. i 14. tygodniu po przeszczepieniu pacjent otrzymał po 50 j./kg mc. CMVIG.

Problematyczna była optymalizacja leczenia immunosupresyjnego w kontekście niezadowalającej czynności nerki przeszczepionej i przy współistnieniu infekcji CMV. Stwierdzone w kolejnych bioptatach przeszczepu zmiany o charakterze TMA, jak również cechy przewlekłej arteriosklerozy przeszczepu i zmiany graniczne mogły być wynikiem tak zwanego efektu pośredniego CMV. Wirus cytomegalii sprzyja procesowi ostrego odrzucania; takie działania wywiera już przy bezobjawowym zakażeniu, niezależnym od wiremii [1]. W 3. biopsji przeszczepu, przy kolejnym epizodzie pogorszenia czynności nerki przeszczepionej, stwierdzono zmiany graniczne i zmiany przewlekłe. Mimo tego zredukowano bardzo istotnie immunosupresję, poprzez odstawienie takrolimusa i MPS, zakładając, że najważniejszym działaniem jest zahamowanie replikacji wirusa. W przebiegu infekcji CMV może dochodzić do leukopenii i/lub trombocytopenii. Nie należy wówczas rezygnować z adekwatnych dawek GCV, gdyż leukopenia czy trombocytopenia mogą pojawiać się jako wyraz supresji szpiku z powodu infekcji CMV i ustępują w miarę leczenia GCV.

Wyeliminowanie nawrotu antygenemii pp65 trwało 30 dni. W celu utrzymania efektu terapeutycznego u pacjenta z grupy bardzo wysokiego ryzyka nawrotu CMV zalecono profilaktykę valgancyklowirem na 90 dni. Po leczeniu stwierdzono serokonwersję anti-CMV IgG.

WNIOSKI

Inwazyjna choroba CMV o ciężkim przebiegu wymaga długotrwałego leczenia przeciwwirusowego. Oporność CMV na GCV jest wskazaniem do stosowania większych niż należy, ponadstandardowych dawek GCV. W zahamowaniu replikacji wirusa istotną rolę odgrywa redukcja immunosupresji. Kolejne biopsje przeszczepu ułatwiły modyfikację i indywidualizację leczenia immunosupresyjnego i przeciwwirusowego, co w rezultacie pozwoliło wyeliminować wiremię i zachować funkcję przeszczepu.

STRESZCZENIE

Wirus cytomegalii jest jednym z częstszych patogenów występujących u biorców przeszczepów narządowych. Ryzyko rozwoju choroby CMV jest relatywnie najmniejsze u pacjentów po transplantacji nerki; największe ryzyko występuje u biorców trzustki. W przypadku pierwotnego zakażenia po transplantacji źródłem wirusa jest przeszczepiony narząd lub preparaty krwi zawierające leukocyty zakażone CMV.

Choroba CMV może przebiegać pod postacią zespołu CMV (gorączka, osłabienie, zmęczenie, leukopenia, trombocytopenia) lub jako inwazyjna choroba CMV (zapalenie płuc, jelit, wątroby, trzustki, zajęcie przeszczepionego narządu). Choroba CMV

u pacjentów po transplantacji wymaga leczenia gancyklowirem (GCV) do momentu wyeliminowania wirusii CMV. Trudności terapeutyczne pojawiają się w przypadku powolnej odpowiedzi na leczenie GCV. Kliniczna, względna oporność CMV na GCV może zostać przełamana stosowaniem wysokich dawek GCV. Oporność jest najczęściej związana z mutacją CMV dotyczącą genu UL97 i UL54.

Autorki niniejszego artykułu przedstawiły trudności terapeutyczne podczas leczenia pierwotnej choroby CMV u pacjenta po transplantacji nerki. Zastosowano redukcję immunosupresji, wysokie dawki GCV oraz CMVlg.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 3, 169–173

Słowa kluczowe: wirus cytomegalii, przeszczepianie nerek, pierwotna infekcja CMV

1. Durlik M., Grenda R., Jędrzejczak W.W. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: transplantologii klinicznej, chorób zakaźnych, hematologii, dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. Warszawa 2009.
2. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779–795.
3. Eid A.J., Razonable R.R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 2010; 70: 965–981.
4. Van der Breek M.T., Berger S.P., Vossen A.C. i wsp. Pre-emptive versus sequential prophylactic-preemptive treatment regimens for cytomegalovirus in renal transplantation: comparison on treatment and antiviral therapy. *Transplantation* 2010; 89: 320–326.
5. Durlik M. Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 157–163.

Piśmiennictwo