



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

**Complicações da infecção por CMV em receptores  
de transplante renal**

Andreia Sofia Cruz Coutinho

**Abril '2017**

---



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

### **Complicações da infecção por CMV em receptores de transplante renal**

Andreia Sofia Cruz Coutinho

**Orientado por:**

Dr. Tiago Marques

**Abril '2017**

---

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob orientação científica do Dr. Tiago Marques, Assistente Convidado de Infeciologia na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, dirigida pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Emília Valadas.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar dirijo o meu agradecimento ao Dr. Tiago Marques que, desde as aulas práticas, fez crescer em mim o interesse por esta área fascinante das doenças infecciosas. O seu empenho e disponibilidade para ver e rever este trabalho foram imprescindíveis para que eu conseguisse, de forma organizada, levar a cabo o mesmo.

Em segundo lugar, dirijo também um agradecimento à Clínica Universitária de Doenças Infecciosas que me ofereceu a oportunidade de desenvolver este trabalho no seu âmbito e, em especial, ao Hugo Caldeira que disponibiliza informação valiosa como ninguém.

Por fim, um agradecimento à minha família que está sempre presente para me apoiar no meu percurso.

# Índice

Índice de Figuras .....	6
Índice de Tabelas .....	6
Lista de abreviaturas .....	7
Resumo .....	7
Abstract.....	8
Métodos .....	9
Introdução.....	10
Definições da infecção por CMV .....	12
Efeitos directos e indirectos da infecção por CMV .....	13
Efeitos directos .....	13
Efeitos indirectos .....	14
Efeitos indirectos gerais .....	15
Efeitos indirectos específicos do transplante renal .....	18
Exames complementares de diagnóstico .....	20
Prevenção: terapêutica profiláctica e terapêutica preemptiva .....	21
Terapêutica profiláctica .....	21
Terapêutica preemptiva.....	22
Terapêutica profiláctica versus Terapêutica preemptiva em RTR.....	23
Estratégia combinada .....	24
Tratamento da infecção por CMV .....	24
Resistências de CMV .....	25
Perspectivas futuras .....	26
Conclusão .....	28
Referências bibliográficas .....	29

## Índice de Figuras

### **Fig.1 - Efeito da terapêutica profiláctica nas infecções oportunistas concomitantes.**

Fonte: Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(1):38-47. ....14

### **Fig. 2 – Mapa das mutações do gene UL54 da DNA polimerase.**

Fonte: Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333–60. ....24

## Índice de Tabelas

### **Tabela 1. Possíveis efeitos indirectos da infecção por CMV. (Modificada)**

Fonte: Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333–60. ....13

### **Tabela 2. Histologia da nefropatia por CMV.**

Fonte: Vichot AA, Formica RN Jr, Moeckel GW. Cytomegalovirus glomerulopathy and cytomegalovirus interstitial nephritis on sequential transplant kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):536-9. ....18

### **Tabela 3. Comparação entre a terapêutica profiláctica e a terapêutica preemptiva.**

Fonte: Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333–60. ....23

## **Lista de abreviaturas**

**AMPC-** *Cyclic Adenosine Monophosphate*

**CMV-** vírus citomegálico, do inglês, Citomegalovírus

**EBV-** *Epstein–Barr Virus*

**HLA-** *Human Leukocyte Antigen*

**LCMV-** *late CMV*

**MAT-AT-** Microangiopatia Trombótica Associada ao Transplante

**MIEP-** *major ie promotor*

**NF-kB-** *Nuclear Factor - kB*

**NODAT-** *New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation*

**PTLD-** *Posttransplant Lymphoproliferative Disease*

**QNAT-** *Quantitative Nucleic Acid Testing*

**RA-** Rejeição aguda

**RT-PCR-** *Reverse transcription polymerase chain reaction*

**RTR-** Receptores de Transplante Renal

**SGB-** Síndrome de Guillain-Barré

**SOT-** *Solid Organ Transplantation*

**TNF-alpha-** *Tumor Necrosis Factor alpha*

**TP-** Terapêutica profilática

**VLCMV-** *Very Late CMV*

## Resumo

Citomegalovírus (CMV) está amplamente distribuído na população mundial. Embora não represente uma ameaça tão evidente para indivíduos imunocompetentes, é considerado um problema de substancial relevância para os indivíduos sujeitos a transplante renal que estão, obrigatoriamente, sob a terapêutica imunossupressora. Neste período de fragilidade do sistema imunitário pós-transplante, CMV tem a capacidade de se manifestar após a primo-infecção ou de reactivar, se anteriormente, se encontrava em estado de latência no organismo do hospedeiro.

Nesta revisão pretende-se sumarizar as consequências, directas e indirectas, causadas por CMV nestes receptores de transplante renal (RTR), tanto no órgão transplantado, como nos outros órgãos e sistemas. Pretende-se, também, perceber como, do ponto de vista clínico, o vírus se manifesta, como diagnosticar e tratar a infecção e quais são as perspectivas que existem para o futuro.

**Palavras-chave:** CMV, Citomegalovírus, CMV em transplantados renais, CMV em SOT, efeitos indirectos + CMV e terapêutica do CMV.

## Abstract

Cytomegalovirus is largely distributed throughout the world population. Although it does not represent such an evident menace for immunocompetent individuals, it is considered a problem of substantial relevance for individuals who have undergone kidney transplantation. These individuals are necessarily subject to immunosuppressing therapeutics. In the post-transplantation period, the immune system is particularly fragile and this is when the CMV has the skill to manifest itself after primary-infection or to reactivate if prior to the transplantation it existed in a latent state in the host organism.

The purpose of this review is to summarize the direct and indirect consequences of CMV infection in kidney transplant recipients, either in the kidney itself or in the other organs and systems. In addition, the aim is to clinically understand CMV manifestations, how to diagnose and treat this infection and ultimately which the future perspectives are.

**Keywords:** “CMV”, “Cytomegalovirus”, “CMV in kidney transplant recipients”, “CMV in SOT,” “indirect effects + CMV,” “CMV treatment”

O Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina exprime a opinião do autor e não  
a da FMUL.

## Métodos

Pesquisa do PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) de artigos na língua inglesa, entre 2008 e 2016, recorrendo às palavras-chave: “CMV”, “Cytomegalovirus”, “CMV in kidney transplant recipients”, “CMV in SOT,” “indirect effects + CMV,” “CMV treatment” e artigos referenciados na bibliografia destes. Consulta do capítulo 140: Cytomegalovirus (CMV) do livro Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8ª edição da Elsevier/Saunders. e do capítulo Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6,7 and 8 do livro Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 th ed.

## Introdução

Citomegalovírus (CMV) ou HHV-5 está amplamente distribuído pela população mundial atingindo uma incidência entre os 70 e os 90%, sendo que esta percentagem aumenta com a idade.<sup>1</sup> É o maior vírus conhecido com capacidade de infectar os humanos, pertencendo ao grupo dos  $\beta$ -herpesvírus.<sup>2</sup> CMV é transmitido essencialmente, de duas formas: através de fluídos corporais infectados ou através do transplante de órgãos sólidos.<sup>3</sup> O seu genoma, constituído por uma dupla cadeia de DNA, é capaz de codificar mais de 200 proteínas, entre elas as proteínas *immediate early*, *early* e *late* que desempenham um papel importante na diminuição da resposta imunitária do hospedeiro.<sup>4</sup> CMV apresenta uma estrutura icosaédrica, entra nas células polimorfonucleares e outras, como endotélio vascular, pelo processo de endocitose e a sua replicação acontece no núcleo das mesmas.<sup>5</sup> A replicação de CMV origina grandes inclusões nucleares, constituídas por agregados de proteínas nucleares, que são patognomónicas deste vírus – *owl's eye* – e que permitem o diagnóstico histológico da doença associada a CMV.<sup>6,7</sup>

Em indivíduos saudáveis nos quais ocorre a infecção por CMV, existe uma conjugação entre a imunidade humoral, que é responsável por formar os anticorpos específicos anti-CMV e a imunidade celular, que tem o papel de formar células T CD4+ e CD8+ específicas. A replicação de CMV ocorre dentro das células e, apesar de ocorrer a produção de anticorpos IgM, IgG e IgA, estes não oferecem protecção contra CMV. Contudo, se a imunidade celular for afectada iremos observar replicação viral activa,

carga viral elevada e, por fim, doença associada a CMV.<sup>3,8</sup> São as células *natural killer* e os linfócitos T citotóxicos os responsáveis por limitar a replicação viral. Com a limitação da replicação viral, CMV pode permanecer nas células, na forma latente.<sup>9</sup> Os reservatórios mais importantes do vírus são as células da linhagem mielóide<sup>4</sup>.

A permanência em estado de latência é um dos mecanismos mais importantes que CMV possui, permitindo que o vírus sobreviva no organismo do hospedeiro durante toda a vida. Para que isso aconteça, CMV tem de ser capaz de iludir e diminuir a resposta do sistema imunitário do hospedeiro para impedir a sua eliminação pelas células T CD8+.<sup>3</sup>

Os receptores de transplante renal (RTR) são considerados os doentes de menor risco de infecção por CMV, em comparação com os doentes que são sujeitos ao transplante de outros órgãos ou a transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Isto deve-se, fundamentalmente, à presença de menor carga viral no rim.<sup>10,11</sup>

Após a realização de um transplante renal é administrada terapêutica imunossupressora para suprimir a resposta imunológica e assim diminuir a probabilidade de rejeição do enxerto. A reactivação de CMV pode acontecer em RTR gravemente debilitados e/ou que sejam sujeitos a um estado de imunossupressão aumentada- na fase inicial ou durante o tratamento de rejeição aguda. Portanto, doentes transplantados que são sujeitos a terapêutica imunossupressora intensiva vão estar sujeitos a maior risco de infecção por CMV e suas complicações.<sup>12,13</sup>

## Definições da infecção por CMV

Nos indivíduos sujeitos a transplante renal é de extrema importância determinar o “status” sorológico do dador do órgão (D) bem como do receptor (R). O “status” sorológico é determinado com base nos níveis de IgG. Assim, podemos determinar quatro grupos de risco: D+/R+; D+/R-; D-/R-; D-/R+. Com esta determinação podemos saber se com o transplante irá ocorrer:

- Primoinfecção (D+/R-): ocorre através do rim transplantado, ou seja, o dador já estava infectado (D+) e o receptor não estava previamente infectado (R-) por CMV.<sup>1</sup> Os doentes em que ocorre a primoinfecção são considerados os doentes que estão sujeitos a maior risco de existir replicação de CMV bem como a sua doença associada.<sup>13,14</sup> Este grupo de doentes tem maior incidência de doença disseminada e sintomatologia, bem como, uma probabilidade aumentada de rejeição do órgão transplantado e mortalidade.<sup>15</sup>

A primoinfecção, num doente imunocompetente, é frequentemente assintomática e despoleta uma resposta imune inata e adaptativa com o objectivo de cessar a replicação viral, contudo a primoinfecção pode manifestar-se através de síndrome mononucleósica. Em indivíduos imunocomprometidos, como os RTR, pode manifestar-se por doença associada a CMV.<sup>2,3</sup>

- Reactivação (R+): o receptor já era portador do vírus e este poderá ser reactivado. Os principais factores de risco identificados para a reactivação de CMV são: o uso de anticorpos depletors de linfócitos, o tipo de terapêutica imunossupressora instituída, o tratamento de rejeição aguda e factores relacionados com o receptor como a idade, comorbilidades e o desenvolvimento de neutropenia.<sup>1</sup> A reactivação do vírus é impedida pela imunidade celular do indivíduo e é facilitada pela activação de um gene de transcrição viral *immediate-early* (ie) que produz proteínas reguladoras necessárias para a replicação viral. A indução da expressão do gene ie acontece através de um promotor, designado MIEP (major ie promotor). O MIEP pode ser activado através de várias vias: 1) TNF-alfa e do NF-kB; 2) resposta alogénica após o transplante renal e do 3) AMPc. Após a activação do vírus ele

irá replicar-se no núcleo das células dando origem a inclusões celulares já descritas anteriormente.<sup>2,7</sup>

## **Efeitos directos e indirectos da infecção por CMV**

Quando CMV entra em contacto com o organismo do hospedeiro pode manifestar-se de diferentes formas e provocar, tanto efeitos directos, como efeitos indirectos.

### **Efeitos directos**

São os efeitos causados pelas inclusões formadas por CMV nas células dos diferentes tecidos. Podem subdividir-se em:

- Infecção: define-se pelo isolamento de CMV, detecção de proteínas ou ácidos nucleicos em qualquer fluido corporal ou tecido. Neste caso, o que acontece é que a carga viral do doente é elevada mas não existem sintomas associados a essa replicação viral e portanto o indivíduo permanece assintomático. É nos primeiros seis meses após o transplante renal que, por norma, a infecção por CMV vai ocorrer.<sup>16</sup> Parece não existir muita uniformidade em relação às definições visto que, segundo *Kowalsky et al*, a infecção define-se como a evidência de replicação de CMV no sangue, independentemente, se existem sintomas associados ou não.<sup>14</sup> A infecção por CMV, sem a presença de doença, está associada a um maior número de complicações.<sup>17</sup>
- Doença associada a CMV: a carga viral do doente é também ela elevada mas existem sintomas acompanhantes que se podem manifestar de duas formas:
  - Síndrome mononucleósica que se caracteriza por: febre, astenia, mialgia, artralguas, citopenias (leucopenia e trombocitopenia) e elevação das enzimas hepáticas.<sup>1</sup> O aparecimento de sintomas inespecíficos após o transplante renal devem levar os clínicos a suspeitar desta entidade;<sup>18</sup>
  - Doença invasiva onde, frequentemente, o enxerto renal é envolvido podendo encontrar-se inclusões virais nas células endoteliais do glomérulo renal - glomerulopatia causada por CMV<sup>19</sup>, embora, outros órgãos possam ser afectados – pulmões, fígado, trato gastrointestinal,

encéfalo, retina, bexiga, miocárdio e pâncreas.<sup>14,11</sup> O trato gastrointestinal é o mais comumente afectado, dando origem a entidades como: esofagite, gastrite, enterite ou colite.<sup>20</sup> A doença invasiva pode causar replicação nos tecidos sem evidência de virémia.<sup>14</sup>

## **Efeitos indirectos**

São todos aqueles efeitos que advêm da interacção entre baixos níveis de virémia presentes por longos períodos de tempo e a resposta imunitária do hospedeiro.<sup>2,9</sup> Geralmente, os efeitos indirectos são, clinicamente, mais silenciosos mas, por isso também, mais temidos.<sup>12</sup>

Estes efeitos indirectos são, particularmente, prejudiciais para os transplantados renais. De uma forma geral, podem subdividir-se em dois subgrupos: efeitos indirectos gerais e efeitos indirectos específicos do transplante renal (tabela 1).

---

**Tabela 1. Possíveis efeitos indirectos da infecção por CMV. Fonte: Kotton *et al.* (modificada)**

---

### **Efeitos indirectos gerais**

- Aumento de infecções oportunistas
- Doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD)
- Neoplasia sólida pós transplante renal
- Doença cardiovascular
- New onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT)
- Imunossenescência
- Síndrome Guillain-Barré (SGB)
- Rejeição aguda (RA)
- Rejeição crónica (RC)
- Mortalidade e morbilidade

### **Efeitos indirectos do transplante renal**

- Disfunção do rim transplantado
  - Nefropatia por CMV
  - Rabdomiólise
-

## Efeitos indirectos gerais

- **Aumento de infecções oportunistas:** Tais como, infecções bacterianas, fúngicas e associadas a outros herpes-vírus. Existe maior susceptibilidade para infecções associadas às várias espécies de *Candida*, bem como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou *Aspergillus*. Em relação a vírus, a infecção por CMV está muito associada à reactivação de herpes simplex, varicela-zoster, Epstein-Barr, HHV-6 e 8.<sup>2</sup> No entanto, verifica-se que a utilização de terapêutica profiláctica dirigida a estes agentes é eficaz e previne este tipo de complicação como se pode observar na figura 1.<sup>1,21</sup>

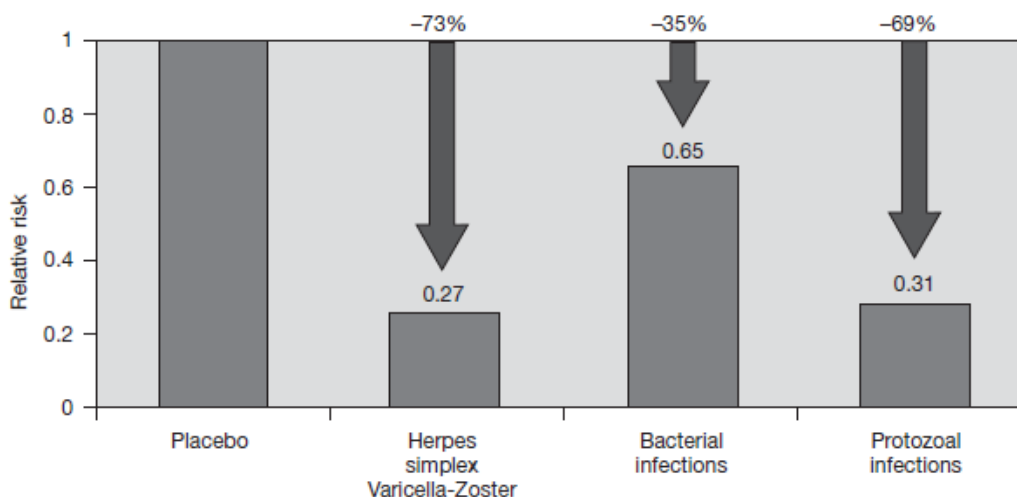


Fig.1 - Efeito da terapêutica profiláctica nas infecções oportunistas concomitantes. Fonte: Pérez-Sola MJ *et al.*

- **Doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD):** Existe muita controvérsia neste tópico uma vez que existem estudos que demonstram existir uma associação entre CMV e o desenvolvimento de PTLN por provável aumento de reactivação de EBV. No entanto, existem outros estudos que parecem não confirmar a existência desta correlação.<sup>21</sup>
- **Neoplasia sólida pós transplante renal:** CMV não é reconhecido como um agente oncogénico. No entanto, existe evidência de que a replicação de CMV pós-transplante renal aumenta o risco de neoplasia maligna. Assim, foram postulados dois mecanismos para esta relação. Um desses mecanismos é a exaustão das células T CD8+ que se define por uma perda progressiva da sua

função. Esta exaustão celular pode acontecer como consequência de uma infecção crónica por CMV ou por exemplo, após vários estímulos prévios impostos ao sistema imunitário. Outro mecanismo que parece, igualmente, explicar a ocorrência do neoplasia pós-transplante é a interferência de CMV com algumas vias de sinalização celular e de transcrição de genes que vão levar a processos de transformação maligna, tais como, aumento da sobrevivência, angiogénese, motilidade e adesão celular, bem como, desregulação do ciclo celular normal.<sup>22</sup>

- **Doença cardiovascular:** A infecção por CMV tem sido associada a risco aumentado de eventos cardiovasculares.<sup>12</sup> Existem também casos descritos em que a infecção por CMV resulta num aumento da incidência de doenças cardiovasculares, mais especificamente, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, aterosclerose e oclusão venosa.<sup>11</sup> Outro estudo de Courivaud, demonstrou que a exposição a CMV, tanto pré-transplante como pós-transplante, é preditiva de eventos cardiovasculares major em RTR.<sup>23</sup>

Em relação à aterosclerose, existe evidência de que esta resulta de um efeito indirecto da infecção por CMV, mais especificamente, da resposta imunitária contra CMV e que a taxa de incidência destes eventos é superior nos RTR em que se verifica replicação viral.<sup>18</sup> A reactivação de CMV pode também estar ligada a estes eventos ateroscleróticos uma vez que, aumenta os efeitos nocivos da proliferação das células do músculo liso.<sup>23</sup> Um estudo demonstrou que o uso de terapêutica profiláctica para CMV em RTR com serostatus D+/R- e mais de 40 anos, levou a uma diminuição da mortalidade relacionada com a etiologia cardíaca.<sup>12</sup> Este processo aterosclerótico acontece também ao nível das arteríolas renais que leva, mais tarde, à nefropatia crónica devido a um espessamento importante da íntima. Estas alterações parecem estar relacionadas com um estado pro-inflamatório intra-transplante causado por CMV.<sup>9</sup>

- **New onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT):** Define-se pelo aparecimento de diabetes mellitus após o transplante de um órgão. A associação da infecção por CMV e o desenvolvimento de NODAT é algo que não está completamente esclarecido visto que diferentes evidências têm sido publicadas. A incidência de NODAT em transplantados renais parece rondar entre os 2 e os

52% nos 12 meses seguintes ao transplante.<sup>24</sup> Segundo a meta-análise publicada por *Behzad Einollah et al*, é importante o uso de profilaxia para a prevenção da infecção por CMV visto que esta, representa um factor de risco para o aparecimento de NODAT.<sup>25</sup> Foi também relatada que a exposição dos RTR a agentes imunossupressores, nomeadamente, corticosteróides, agentes anticalcineurina e inibidores da MTOR, pode ser um dos factores desencadeantes de NODAT.<sup>24</sup>

- **Imunossenescência:** A relação entre a replicação de CMV e a imunossenescência ainda não está bem esclarecida,<sup>11,26</sup> mas parece relacionar-se com a proliferação aumentada de diversas células do sistema imunitário, tais como, células T CD8+/CD27-/CD28- específicas para CMV.<sup>11</sup>
- **Síndrome Guillain-Barré (SGB):** É uma complicação rara de CMV em RTR. O SGB define-se como uma doença auto-imune rapidamente progressiva que se manifesta por polineuropatia aguda com paralisia ascendente. Os mecanismos patogénicos desta relação ainda não estão bem esclarecidos, mas pensa-se que CMV apresenta epítomos semelhantes a um dos componentes do sistema nervoso periférico o que vai originar uma resposta auto-imune contra os mesmos, culminando numa lesão dos axónios ou mesmo em desmielinização. Assim, pensa-se que o facto de os RTR serem sujeitos a terapêutica imunossupressora possa ser um factor protector contra esta complicação. No entanto, um caso foi descrito por *Shaban et al*, em que um RTR apresentou o SGB apesar de se encontrar sob terapêutica imunossupressora.<sup>27</sup> Um outro estudo revelou que não é clara a relação entre CMV e o aparecimento de SGB.<sup>28</sup>
- **Rejeição aguda (RA):** A RA acontece, tipicamente, nos primeiros seis meses após o transplante renal e caracteriza-se pela diminuição aguda da função renal.<sup>29</sup> Não existem dados consistentes sobre a relação entre CMV e a RA do enxerto renal. A rejeição aguda do rim transplantado é o efeito indirecto que mais vezes é descrito e que tanto é observado em casos de infecção como em casos de doença por CMV. São vários os estudos que indicam que a infecção por CMV aumenta a incidência de RA, nomeadamente, um estudo de *Torre-Cisneros et al*, que indica que tanto a infecção assintomática como a doença por

CMV se correlacionam com a RA do enxerto renal.<sup>21</sup> No entanto esta relação é controversa e existe um estudo por Erdbruegger *et al.* sobre o impacto da infecção por CMV na RA que relata que não existe uma forte relação entre a infecção por CMV e a RA.<sup>16</sup> A RA é considerada a causa mais frequente de inviabilidade do transplante renal, bem como, um preditor de rejeição crónica.<sup>29</sup> Segundo Stern *et al*, apesar de os RTR inseridos nos grupos de maior risco serem alvo de estratégias preventivas adequadas para a infecção por CMV, continua-se a verificar RA e perda do órgão transplantado.<sup>30</sup>

- **Rejeição crónica (RC):** A RC caracteriza-se por uma diminuição gradual da função renal do rim transplantado. É, essencialmente, uma complicação que aparece a longo prazo.
- **Morbilidade e mortalidade:** Vários estudos corroboram a hipótese de que a infecção por CMV aumenta a mortalidade e a morbilidade.<sup>29</sup> A taxa de mortalidade entre RTR a longo prazo encontra-se aumentada quando se verifica um aparecimento precoce da infecção por CMV.<sup>31</sup> A detecção de carga viral nos primeiros 100 dias depois do transplante tem sido associada a uma maior taxa de mortalidade nos doentes transplantados renais.<sup>21</sup> Simanek *et al*, conseguiu relacionar os níveis de PCR dos indivíduos seropositivos por CMV concluindo que níveis elevados de PCR estão associados a risco aumentado de mortalidade por todas as causas.<sup>32</sup>

#### Efeitos indirectos específicos do transplante renal

- **Disfunção do rim transplantado:** Apesar das inúmeras tentativas de se prevenir e tratar a infecção por CMV nos RTR continua a observar-se uma relação entre o status serológico dos doadores e receptores e a perda da função do transplante.<sup>30</sup> CMV é um factor de risco independente para esta situação.<sup>18,12</sup> No entanto, os mecanismos que fazem com que CMV promova a disfunção do rim transplantado ainda não foram estabelecidos, apesar de se terem encontrado proteínas de CMV nos rins de RTR com disfunção do órgão. Foi relatada a necessidade de mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos e dos efeitos da terapêutica.<sup>33</sup>

- **Nefropatia por CMV:** A nefropatia é uma entidade que está presente nos RTR e que, histologicamente, se pode manifestar de várias formas, como se pode observar na tabela 2, não se conhecendo claramente quais os mecanismos que levam às diferentes formas de apresentação. Para que se diagnosticar a nefropatia associada a CMV é necessário realizar, para além da biópsia renal, estudos de microscopia electrónica, imunohistoquímica e hibridação in situ.<sup>19</sup> Entre as várias manifestações da nefropatia, o padrão mais frequente nos RTR é a nefrite intersticial e, uma vez que os casos de RTR com infecção por CMV são crescentes, também a incidência de alterações histológicas parecer estar a aumentar. A glomerulopatia associada a CMV apresenta alterações nas células endoteliais glomerulares e ausência de inflamação ao nível dos podócitos.<sup>34</sup>

Tabela 2. Histologia da nefropatia por CMV.  
Fonte: Vichot AA, Formica RN Jr, Moeckel GW

Lesion	Morphology
CMV glomerulopathy	Endothelial swelling, mononuclear cell infiltrate, foot-process effacement, with or without CMV positive IHC
CMV interstitial nephritis	Interstitial mononuclear infiltrate, enlarged tubular epithelial cells, with or without CMV inclusions
CMV-associated GN	Immunotactoid glomerulopathy

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; GN, glomerulonephritis; IHC, immunohistochemistry.

Por outro lado, também pode ser evidente uma vasculopatia induzida por CMV, Microangiopatia Trombótica Associada ao Transplante (MAT-AT). A MAT-AT é rara, no entanto, considera-se uma complicação importante. Define-se como um distúrbio trombótico e inflamatório que afecta a microvasculatura e que se pode acompanhar por anemia hemolítica, trombocitopenia e disfunção multi-orgânica. Sabe-se que tem uma origem multifactorial e entre as suas causas estão a rejeição imuno-mediada, lesão de isquémia-reperfusão, fármacos imunossuppressores e infecções. Poderá também estar presente uma componente genética na MAT-AT *de novo* que ocorre nos RTR. Estima-se que a incidência de MAT-AT seja de 0,8-15% nos RTR e como consequência, cerca de 30%, ocorre perda do transplante.

Actualmente, a MAT-AT causa uma elevada taxa de mortalidade visto que não existe um tratamento padrão adequado a esta situação apesar de se recorrer à plasmáfereze.<sup>35</sup>

O envolvimento da artéria renal transplantada é uma complicação muito rara observada nos RTR e geralmente aparece associada a outro tipo de infecções.<sup>34</sup>

- **Rabdomiólise:** *H.-Y. Jung et al.*, descreveram dois casos clínicos em que se observou o aparecimento de rabdomiólise associada à infecção por CMV em doentes transplantados renais. Neste dois casos foram excluídas outras causas de rabdomiólise possíveis. CMV é, assim, considerado uma causa rara de rabdomiólise em doentes transplantados renais.<sup>36</sup>

## Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico da doença associada a CMV não se pode basear apenas nos aspectos clínicos, sendo que é sempre necessária a realização de exames laboratoriais que confirmem a suspeita clínica.

- **Níveis de IgG:** Nos indivíduos sujeitos a transplante renal é de extrema importância determinar o “status” sorológico do dador do órgão (D) bem como do receptor (R) sendo que este é determinado com base nos níveis de IgG detectados.
- **Antigenemia pp65:** é uma análise semiquantitativa que detecta a fosfoproteína 65 (pp65) produzida por CMV nos leucócitos infectados. Níveis elevados de pp65 estão associados à existência de sintomas. Como vantagens destaca-se, o facto de, esta análise não necessitar de equipamento dispendioso, no entanto, necessita de pessoal especializado, a interpretação dos resultados é subjectiva, o teste não está padronizado para os vários laboratórios e a análise do sangue periférico deve ser realizada até 6 horas após a recolha,<sup>2</sup> mais importante é que se existir neutropénia os resultados podem ser subavaliados.
- **Carga Viral por RT-PCR:** hoje em dia, o método que é usado, preferencialmente, é a detecção quantitativa dos ácidos nucleicos (QNAT= Quantitative Nucleic Acid Testing) de CMV através do RT-PCR (Real Time - Polimerase Chain Reaction). Este método oferece vantagens em relação a outros (serologia, cultura, histopatologia ou antigenemia) visto ser mais sensível, por

detectar pequenas quantidades de DNA de CMV nas várias amostras, específico e mais rápido na obtenção dos resultados. A questão do tempo com que se conseguem resultados é importante, uma vez que, permite que se inicie a terapêutica antiviral o mais precocemente possível e por outro lado, permite saber, em tempo útil, se a terapêutica já introduzida está ou não a ser eficaz. Como desvantagens desta técnica aparece a necessidade de equipamento dispendioso e a falta de padronização nos vários laboratórios.<sup>37</sup>

Tanto a antigenemia pp65 como o QNAT são exames adequados para a monitorização da infecção associada a CMV na terapêutica preemptiva, para o diagnóstico da doença causada por CMV e também para a monitorização da resposta à terapêutica anti-viral.<sup>2</sup>

## **Prevenção: terapêutica profiláctica e terapêutica preemptiva**

É necessário prevenir o aparecimento de doença por CMV após o transplante renal. Estima-se que, na ausência de qualquer estratégia preventiva, a percentagem de doentes, após o transplante renal, que fica infectada, situa-se entre os 80 e os 100%, sendo que, destes cerca de 50 a 70% desenvolve a doença associada a CMV.<sup>14</sup>

Actualmente, existem duas estratégias distintas para se prevenir o risco de aparecimento da doença por CMV: terapêutica profiláctica (TP) e a terapêutica preemptiva.

### **Terapêutica profiláctica**

A profilaxia universal consiste na administração de terapêutica antiviral, imediatamente, após o transplante ser efectuado e tem, por norma, uma duração compreendida entre os três a seis meses, sendo que neste período é mais provável que a infecção por CMV ocorra. Segundo uma revisão sistemática de Hodson EM *et al.* afirma que, os doentes R+ e os doentes que recebem um órgão infectado (D+/R-) que recebem a profilaxia universal por três meses, após o transplante, vêem reduzido o risco de doença por CMV, a mortalidade e o risco de infecções oportunistas.<sup>38</sup> Também, Torre Cisneros *et al.*, afirma que, a profilaxia antiviral com valaciclovir é um factor protector em relação à rejeição aguda quando comparado com o placebo. No entanto, o

facto de se prolongar a profilaxia por mais tempo, de três para seis meses não diminui a taxa de rejeição aguda.<sup>21</sup>

Os agentes que parecem ser eficazes e que estão aprovados para a terapêutica profiláctica são: aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e valganciclovir.

Um dos problemas levantados por este tipo de abordagem é o aparecimento tardio (late-onset) da doença por CMV, ou seja, após a descontinuação da profilaxia.<sup>12</sup> Um estudo por A. Humar *et al.* demonstrou que há uma redução da incidência do aparecimento tardio da doença por CMV quando se aplica uma terapêutica profiláctica por um período de 200 dias em comparação com administração da mesma terapêutica por um período de 100 dias em doentes que foram sujeitos a transplante renal com status sorológico D+/R-.<sup>39</sup>

Embora seja aceite que os doentes de maior risco beneficiam da terapêutica profiláctica, continua em discussão sobre qual o melhor regime terapêutico que se deve aplicar. Segundo Nafar *et al.*, tanto a profilaxia com ganciclovir oral por doze meses como a profilaxia com ganciclovir intravenoso apresentam o mesmo benefício e sem a presença de efeitos secundários graves.<sup>13</sup>

Um problema importante que está associado à terapêutica profiláctica assim que esta é descontinuada é o aparecimento tardio da doença associada a CMV (LCMV). O LCMV implica uma maior taxa de mortalidade associada, bem como a perda do órgão transplantado.<sup>12</sup>

Blyth *et al.*, descrevem a VLCMV (do inglês very late CMV) como uma condição rara que acontece, pelo menos um ano após o transplante. Uma das razões apontadas para o aparecimento desta entidade é o facto de, cada vez mais, se prolongar no tempo a terapêutica profiláctica. Deve-se suspeitar sempre de infecção por CMV mesmo depois de um ano após o transplante.<sup>40</sup>

Santos *et al.*, concluíram que é menos frequente que ocorra a doença/infecção por CMV logo após o transplante do que ocorra LCMV OU VLCMV.<sup>41</sup>

## **Terapêutica preemptiva**

A terapêutica preemptiva não inicia a terapêutica antiviral, imediatamente, após o transplante. Esta abordagem baseia-se antes, num rastreio periódico que é semanal nos primeiros três meses sendo que esse período de tempo é alargado nos meses subsequentes. O objectivo do rastreio periódico é identificar, o mais precocemente

possível, a evidência de replicação viral no doente sujeito ao transplante renal. Se houver evidência de replicação viral é então administrada a terapêutica antiviral para prevenir o aparecimento da doença por CMV até à negatificação do teste duas vezes consecutivas.<sup>2,12</sup>

É importante perceber que quanto mais alto for o limiar que indica que deve ser instituída a terapêutica, maior a incidência de doença por CMV e de resistência aos antivirais.<sup>42</sup>

Esta forma de prevenção só é possível devido aos avanços observados nas técnicas de diagnóstico e rapidez de resultados actualmente disponíveis que foram abordados anteriormente.<sup>12</sup>

### **Terapêutica profiláctica versus Terapêutica preemptiva em RTR**

Comparando os doentes que não recebem terapêutica profiláctica (TP) com aqueles a quem é administrada, indiscutivelmente, a TP revela ser importante, uma vez que, diminui a incidência da doença associada a CMV em 58-80% e diminui a incidência da infeção associada a CMV na ordem dos 39%. No entanto, parece que uma das funções desta abordagem é apenas adiar o aparecimento inicial da doença associada a CMV para uma altura em que a intensidade da imunossupressão a que o doente é sujeito seja menor – aparecimento tardio da doença. O facto de a estratégia profiláctica inibir a criação de imunidade celular específica parece ser a explicação mais provável para este fenómeno.<sup>14</sup>

A terapêutica preemptiva permite que o processo de replicação viral aconteça, ainda que seja dentro de valores baixos e bem definidos, o que leva a que se desenvolva a imunidade celular específica contra CMV e que vai prevenir o aparecimento tardio da doença associada a CMV. Para que a aplicação desta técnica seja viável é necessário que o doente esteja disposto a colaborar, que se disponha de um meio de diagnóstico sensível capaz de detetar CMV rapidamente e seja possível a administração atempada dos agentes antivirais necessários. Com esta técnica, estamos perante algumas limitações como o aparecimento dos efeitos indirectos anteriormente discutidos, elevada frequência de monitorização e a possibilidade de existirem elevadas taxas de replicação viral nos doentes D+/R-.<sup>14</sup> A comparação entre estas duas abordagens aparece sumariada na tabela 3.

Os dados mais actuais não permitem afirmar qual das duas abordagens é preferível.<sup>12,14,43,44</sup>

Tabela 3. Comparação entre a terapêutica profiláctica e a terapêutica preemptiva. Fonte: Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.*

	Prophylaxis	Preemptive therapy
Early CMV DNAemia	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy (less optimal in high-risk populations)
Late CMV (infection/disease)	Common	Rare
Resistance	Uncommon	Uncommon
Ease of implementation	Relatively easy	More difficult
Other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown
Cost	Drug costs	Monitoring costs
Safety	Drug side effects	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown
Graft survival	May improve	May improve

### **Estratégia combinada**

A estratégia combinada consiste na junção das duas estratégias anteriormente discutidas. Caracteriza-se, essencialmente, pela administração de terapêutica profiláctica durante as primeiras duas semanas após o transplante passando-se depois para a terapêutica preemptiva.<sup>14</sup> Este tipo de abordagem parece não ter evidência que a suporte.<sup>12</sup>

### **Tratamento da infecção por CMV**

O aperfeiçoamento verificado nos últimos anos em relação à combinação da terapêutica antiviral e da terapêutica imunossupressora que os RTR necessitam, tem possibilitado uma diminuição do impacto da doença associada a CMV na saúde dos RTR.<sup>45</sup> As recomendações terapêuticas apresentadas, seguidamente, são baseadas no “International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation”.

A doença estabelecida deve ser tratada com Valganciclovir (900mg 2id) ou Ganciclovir intravenoso (5mg/Kg 2id). Quando se trata de doença associada a CMV mais grave deve preferir-se o Ganciclovir intravenoso em detrimento de tratamento por via oral, visto que, apresenta uma boa biodisponibilidade sistémica.

Após, no mínimo, duas semanas de tratamento e a obtenção de carga viral negativa por duas vezes consecutivas o tratamento poderá ser suspenso. As doses devem

ser ajustadas tendo em conta a função renal do doente. Em caso de doença refractária ou envolvendo risco de vida deve-se considerar diminuir o estado de imunossupressão do RTR, embora esta atitude acarrete um maior risco de rejeição do órgão transplantado.

Factores, tais como, primoinfeção, transplante de dador cadáver, carga viral inicial elevada, redução lenta da carga viral durante o tratamento, virémia persistente, doença multiorgânica e tratamento da rejeição durante o tratamento da doença associada a CMV parecem estar relacionados com a recorrência da infecção por CMV.

No caso de existir recorrência da doença por CMV, após doença prévia e um período em que não foi administrada terapêutica, as mesmas opções de tratamento devem ser consideradas tal como no primeiro episódio. O estado de imunossupressão do doente deve ser avaliado e a terapêutica imunossupressora deve ser ajustada.<sup>12</sup>

## **Resistências de CMV**

Clinicamente, a resistência a um antiviral manifesta-se pela progressão da doença causada por CMV apesar de ser administrada a dose mais elevada tolerável da terapêutica antiviral. Laboratorialmente, a resistência pode revelar-se através da carga viral, ou seja, embora se administre terapêutica antiviral dirigida para o agente, a carga viral mantém-se ou chega mesmo a aumentar. É importante perceber que não se pode afirmar que estamos perante um caso de resistência apenas tendo em conta os valores da carga viral visto que é possível que no início da terapêutica os seus valores possam aumentar sem que haja qualquer tipo de resistência.<sup>46</sup>

Alguns factores de risco que podem estar na origem do aparecimento de resistências são: status serológico D+/R-, exposição prolongada aos antivirais por mais de cinco meses, grau de imunossupressão elevada, concentrações sub-terapêuticas dos agentes antivirais e elevada carga viral.<sup>2,42</sup>

Todos os fármacos para a terapêutica anti-CMV têm como alvo a DNA polimerase. Logo, mutações que levem a alterações da DNA polimerase relacionam-se com a resistência a estes fármacos e falha da terapêutica (figura 2).

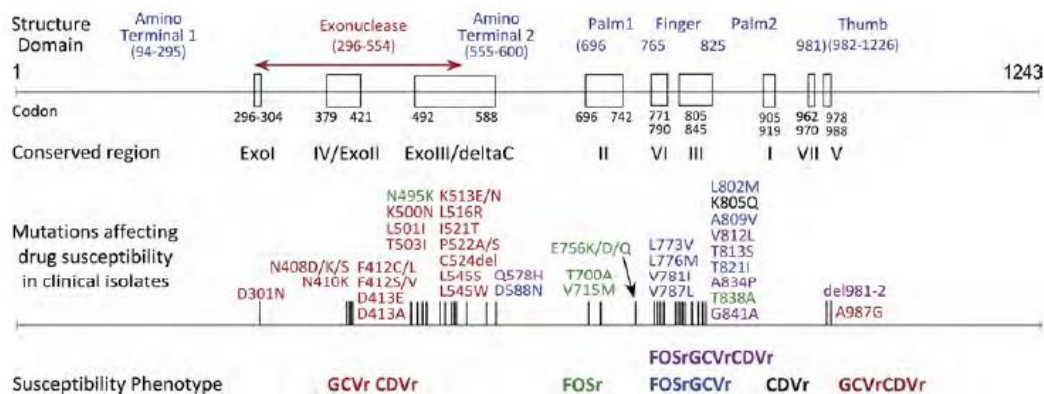


Fig. 2 – Mapa das mutações do gene UL54 da DNA polimerase.

Fonte: Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.*

Couzi et al, publicaram um estudo em que se dedicaram a avaliar e comparar a incidência da resistência aos anti-virais nos RTR que eram sujeitos a três meses de terapêutica profiláctica com valganciclovir com RTR sujeitos a terapêutica preemptiva. Puderam observar que as infecções foram mais frequentes no grupo que recebeu terapêutica preemptiva, a falha da terapêutica, verificada pela presença de DNA viral no sangue, ocorreu em maior número de vezes nesse mesmo grupo, bem como, verificaram a presença de carga viral superior revelando uma maior probabilidade de presença de resistência aos antivirais.<sup>42</sup>

Se existirem mutações presentes que confirmam um nível elevado de resistência ao ganciclovir está preconizado que se deve alterar a terapêutica anti-viral para a segunda-linha: foscarnet ou cidofovir.<sup>12</sup> O foscarnet fica reservado, assim, como terapêutica de segunda-linha por apresentar um risco muito significativo de nefrotoxicidade. No entanto, nas situações em que o risco clínico é muito acentuado a combinação de foscarnet e ganciclovir continua a ser uma opção válida.<sup>46</sup>

Perante um caso de resistência deve-se, genericamente, diminuir a terapêutica imunossupressora permitindo que o sistema imunitário construa uma resposta específica para CMV e deve-se aumentar a terapêutica antiviral.

## Perspectivas futuras

Há várias décadas que a infecção/doença associadas a CMV estão em discussão e são alvo de pesquisa. No entanto, ainda parece existir um longo caminho a percorrer. Continuam a ser necessários novos estudos comparativos para as estratégias preventivas para perceber qual é a mais eficaz nos RTR e se a estratégia combinada poderá ter algum futuro para estes doentes. O risco cada vez mais real do aparecimento de

resistências não deve ser ignorado e deve ser investigado para que os seus efeitos nefastos não se repercutam nos grupos mais vulneráveis onde se incluem os RTR. A investigação de novos fármacos antivirais deve ser encorajada para permitir novas armas farmacológicas como por exemplo, CMX001, Maribavir, AIC246 (letermovir), entre outros. Tem havido um esforço para se encontrarem novas estratégias no combate à infecção/doença causadas por CMV, bem como para diminuir as suas complicações associadas. Exemplos disso são:

- **Imunoterapia passiva**

Consiste na utilização de imunoglobulinas anti-CMV ou dessas mesmas imunoglobulinas em combinação com agentes anti-virais.<sup>11</sup> Alguns estudos revelaram que a administração das imunoglobulinas anti-CMV fizeram diminuir a incidência da infecção e da doença por CMV, mostraram um efeito benéfico na sobrevivência e tiveram contribuição na diminuição da taxa de mortalidade associada a CMV. No entanto não revelou ser clinicamente relevante em relação à rejeição aguda. Na prática clínica esta forma de terapia não está largamente implantada devido aos seus custos elevados e de existir terapêutica anti-viral eficaz disponível.<sup>47</sup>

- **Terapia com células T**

Baseia-se na administração de células T CD8+ específicas para CMV do dador do rim para o RTR. É uma estratégia que actualmente está em fase experimental e que requer a aplicação de técnicas e equipamento muito especializado pelo que mais pesquisa é necessária para que possa ser aplicada aos RTR.<sup>11,47</sup> Um dos problemas associados a esta técnica é que só se pode aplicar em transplantes de dador vivo, podendo existir o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro dependendo da compatibilidade HLA.

- **Vacinação**

Actualmente, não está ainda disponível uma vacina direccionada para CMV, apesar de existirem esforços nesse sentido.<sup>47</sup> A vacina permitiria ultrapassar os problemas das estratégias e diminuir significativamente a morbilidade, mortalidade e custos associados a CMV.<sup>48</sup>

Diferentes tipos de vacinas foram estudadas em ensaios de fase I mas muito poucas passaram para a fase II. A vacina gB/MF59 tem sido testada, em estudos de fase 2. É uma vacina recombinante que combina o antigénio da subunidade B de uma glicoproteína de CMV (gB) com um adjuvante designado por MF59. Estudos recentes indicam que esta vacina é extremamente imunogénica e que diminui a necessidade de terapêutica antiviral nos RTR do grupo de risco D+/R- se a vacina for administrada antes do transplante. Um dos problemas relatados em relação a esta vacina recombinante é o facto de ela não conseguir estimular a produção de anticorpos que preveniriam a entrada de CMV nas células.<sup>46,47</sup>

A outra vacina que parece ter algum impacto positivo é a TransVax que é uma vacina bivalente contendo o gB, o antigénio pp65 e os adjuvantes poloxamer CRL1005 e o cloreto de benzalcónio. Quando testada uma das maiores vantagens apontadas para esta vacina foi o facto de ela conseguir estimular a imunidade celular.<sup>48</sup> É portanto necessário que se continue a desenvolver pesquisa nesta área para permitir que CMV deixe de ser uma complicação tão significativa nos RTR, até porque mesmo a imunidade adquirida pelo sistema imunitário não é capaz de proteger o organismo de uma reactivação do CMV.<sup>46,47</sup>

As vantagens da administração de uma vacina eficaz são: permitir diminuir os efeitos tóxicos da administração dos agentes antivirais, melhorar as estratégias preventivas e adiar a replicação de CMV para um período em que a imunossupressão a que os RTR estão sujeitos não seja tão elevada.<sup>48</sup>

## **Conclusão**

Como foi relatado ao longo desta revisão, CMV continua a ser uma ameaça para os RTR e um desafio para os prestadores de cuidados de saúde e investigadores. É importante alertar e dar a conhecer aos profissionais de saúde as complicações causadas por CMV após o transplante renal, as suas manifestações, como diagnosticar e tratar, visto que, algumas delas são passíveis de ser prevenidas melhorando assim a qualidade de vida do doente e a sua sobrevivência após o transplante renal.

Apesar de estarmos numa era em que a investigação e a procura de soluções terapêuticas são beneficiadas pelos avanços tecnológicos e científicos, continuam a persistir muitos problemas relacionados com CMV para os quais ainda não temos uma resposta eficaz.

## Referências bibliográficas

- <sup>1</sup> Requião-Moura LR, deMatos AC, Pacheco-Silva A. Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):142–8.
- <sup>2</sup> De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician’s update. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):118–26.
- <sup>3</sup> Alexopoulos SP, Lindberg L, Subramanyan RK, Matsuoka L. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Curr Med Chem*. 2012;19(35):5957–63.
- <sup>4</sup> Freeman RB Jr. The ‘indirect’ effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transpl*. 2009;9(11):2453–8.
- <sup>5</sup> Crumpacker CS. Cytomegalovirus (CMV). 8<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders; 2015. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; p.1738-53
- <sup>6</sup> Hirsch MS. Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6,7 and 8. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012:1471-76.
- <sup>7</sup> Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, *et al*. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: Incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. *J Crit Care*. 2015;30(2):276–81.
- <sup>8</sup> Gabanti E, Bruno F, Lilleri D, *et al*. Human Cytomegalovirus (HCMV)-specific CD4<sup>+</sup>and CD8<sup>+</sup> T cells are both required for prevention of HCMV disease in seropositive solid-organ transplant recipients. *PLoS One*. 2014;9(8).
- <sup>9</sup> Pérez-Sola MJ, Castón JJ, Solana R, Rivero A, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(1):38-47.
- <sup>10</sup> Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal*. 2012;820621.
- <sup>11</sup> Roman A, Manito N, Campistol JM, *et al*. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev*. 2014;28(2):84–91.
- <sup>12</sup> Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al*. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333–60.

- <sup>13</sup> Nafar M, Roshan A, Pour-reza-gholi F, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Recurrent Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Iran J kidney Dis.* 2014;8(3):231–5.
- <sup>14</sup> Kowalsky S, Arnon R, Posada R. Prevention of cytomegalovirus following solid organ transplantation: A literature review. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):499–509.
- <sup>15</sup> Harvala H, Stewart C, Muller K, *et al.* High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *J Med Virol.* 2013;85(5):893-8.
- <sup>16</sup> Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, *et al.* Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):435-43.
- <sup>17</sup> Puttini C, Carmellini M, Garosi G, *et al.* HCMV infection in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *New Microbiol.* 2013;36(4):363-71.
- <sup>18</sup> Hryniewiecka E, Sołdacki D, Pączek L. Cytomegaloviral infection in solid organ transplant recipients: preliminary report of one transplant center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2572-5.
- <sup>19</sup> Vichot AA, Formica RN Jr, Moeckel GW. Cytomegalovirus glomerulopathy and cytomegalovirus interstitial nephritis on sequential transplant kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):536-9.
- <sup>20</sup> Durand CM, Marr KA, Arnold CA, *et al.* Detection of cytomegalovirus DNA in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1550-9.
- <sup>21</sup> Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, *et al.* Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev.* 2016;30(3):119-43.
- <sup>22</sup> Courivaud C, Bamoulid J, Gaugler B, *et al.* Cytomegalovirus exposure, immune exhaustion and cancer occurrence in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2012;25(9):948-55.
- <sup>23</sup> Courivaud C, Bamoulid J, Chalopin JM, *et al.* Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis.* 2013;207(10):1569-75.
- <sup>24</sup> Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol.* 2014;30(1):52-8.

- <sup>25</sup> Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. 2014;3(4):139-48.
- <sup>26</sup> Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni FF, *et al*. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2014;55:54-62.
- <sup>27</sup> Shaban E, Gohh R, Knoll BM. Late-onset cytomegalovirus infection complicated by Guillain-Barre syndrome in a kidney transplant recipient: case report and review of the literature. *Infection*. 2016;44(2):255-8.
- <sup>28</sup> Taheraghdam A, Pourkhanjar P, Talebi M, *et al*. Correlations between cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, anti-ganglioside antibodies, electrodiagnostic findings and functional status in Guillain-Barré syndrome. *Iran J Neurol*. 2014;13(1):7-12.
- <sup>29</sup> Hasanzamani B, Hami M, Zolfaghari V, Torkamani M, Ghorban Sabagh M, Ahmadi Simab S. The effect of cytomegalovirus infection on acute rejection in kidney transplanted patients. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(2):85-8.
- <sup>30</sup> Stern M, Hirsch H, Cusini A, *et al*. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation*. 2014;98(9):1013-8.
- <sup>31</sup> Smedbraten YV, Sagedal S, Leivestad T, *et al*. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on long-term graft and patient survival. *Clin Transplant*. 2014;28(1):120-6.
- <sup>32</sup> Simanek AM, Dowd JB, Pawelec G, Melzer D, Dutta A, Aiello AE. Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PLoS One*. 2011;6(2):e16103.
- <sup>33</sup> Dzabic M, Rahbar A, Yaiw KC, *et al*. Intragraft cytomegalovirus protein expression is associated with reduced renal allograft survival. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):969-76.
- <sup>34</sup> Rane S, Nada R, Minz M, Sakhuja V, Joshi K. Spectrum of cytomegalovirus-induced renal pathology in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2012;44(3):713-6.
- <sup>35</sup> Ikeda T, Okumi M, Unagami K, *et al*. Two cases of kidney transplantation associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. *Nephrology*. 2016;21 Suppl 1:35-40.
- <sup>36</sup> Jung HY, Kim KH, Park SC, *et al*. Rhabdomyolysis associated with cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):993-8.

- <sup>37</sup>Dioverti MV, Razonable RR. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(4):317-22.
- <sup>38</sup> Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD003774.
- <sup>39</sup> Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, *et al.* The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-37.
- <sup>40</sup> Blyth D, Lee I, Sims KD, *et al.* Risk factors and clinical outcomes of cytomegalovirus disease occurring more than one year post solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(2):149-55.
- <sup>41</sup> Santos CA, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98(2):187-94.
- <sup>42</sup> Couzi L, Helou S, Bachelet T, *et al.* High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant.* 2012;12(1):202-9.
- <sup>43</sup> Manuel OI, Kralidis G, Mueller NJ, *et al.* Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2402-10.
- <sup>44</sup> Meije Y, Fortún J, Len Ó, *et al.* Prevention strategies for cytomegalovirus disease and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D+/R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):387-96.
- <sup>45</sup> Emery VC, Asher K, Sanjuan Cde J. Importance of the cytomegalovirus seropositive recipient as a contributor to disease burden after solid organ transplantation. *J Clin Virol.* 2012;54(2):125-9.
- <sup>46</sup> Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2011;92(11):1181-7.
- <sup>47</sup> Watkins RR, Lemonovich TL, Razonable RR. Immune response to CMV in solid organ transplant recipients: current concepts and future directions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(4):383-93.
- <sup>48</sup> Rieder F, Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 5:95-102.

