

Bartłomiej Matłosz, Magdalena Durlik

ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE NERKI PRZESZCZEPIONEJ WYWOŁANE WIRUSEM *POLYOMA BK*

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik Kliniki: Magdalena Durlik

Śródmiąższowe zapalenie nerki wywołane wirusem Polyoma BK (BKV) wpływa negatywnie na losy alloprzeszczepu nerkowego. Na całym świecie częstość choroby wzrasta z niejasnych przyczyn i obecnie jest rozpoznawana nawet u ok. 8% wszystkich biorców alloprzeszczepu nerkowego. Zakażenie jest powszechne w populacji ogólnej, lecz wirus staje się patogenny jedynie u osób z obniżoną odpornością.

Słowa kluczowe: wirus Polyoma BK, przeszczepienie nerki, immunosupresja
Key words: Polyomavirus BK, kidney transplantation, immunosuppression

WSTĘP

Polyomavirus hominis 1 i 2, czyli Polyomavirus BK i JC, są zaliczane do rodziny Papovaviridae. Genom tych wirusów zbudowany jest z dwuniciowego DNA i ma stosunkowo prostą strukturę. Sekwencja należących do tej samej rodziny wirusów BK, JC i SV40 jest homologiczna w około 70%, co ma znaczenie w diagnostyce choroby.

Cechy przebytego zakażenia można stwierdzić u ponad 80% dorosłych ludzi, a u niektórych (kobiety ciężarne, osoby w starszym wieku) obecne są również cechy aktywnej replikacji. Obecność przeciwciał anti-BKV stwierdzano u 73% biorców alloprzeszczepu nerkowego. Wydaje się jednak, że u osób immunokompetentnych, poza pierwotną infekcją, wirus nie ma znaczenia klinicznego, nawet jeśli stwierdza się cechy jego replikacji. Do jawnego klinicznie zakażenia dochodzi dopiero w przypadku obniżenia odporności, głównie u osób po transplantacji nerki. (1)

PRZEBIEG ZAKAŻENIA

Pierwotne zakażenie, które ma miejsce zazwyczaj w dzieciństwie, przebiega w większości przypadków bezobjawowo. Czasami obserwowano objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, niewielki wzrost ciepłoty ciała czy też przemijające zapalenie pęcherza moczowego. Dotychczas nie ustalono, czy patologie wywoływane przez wirus BK u bior-

ców przeszczepów (jak nefropatia BK) są wynikiem reaktywacji zakażenia latentnego, czy też nadkażenia szczepem wirusa pochodzącym od dawcy.

Za główne miejsce latencji wirusa uważa się układ moczowy, a dokładnie komórki nabłonkowe cewek nerkowych i dróg moczowych (2). Opisywano również przetrwale zakażenie BKV w tkance mózgowej i w leukocytach krwi obwodowej, chociaż nie wszyscy autorzy potwierdzają te dane (3). Częstość występowania wirurii BKV wynosi u zdrowych ludzi od 4% do 18%. Wzrasta ona znacznie u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży, u osób starszych oraz w przypadku cukrzycy.

Z punktu widzenia opieki nad chorymi po transplantacji należy rozróżnić trzy ważne klinicznie pojęcia związane z obecnością wirusa *Polyoma BK* w organizmie człowieka. Są to: *zakażenie*, *replikacja* i *klinicznie jawna choroba*. *Zakażenie* BKV stwierdza się na podstawie serologicznych lub wirusologicznych cech kontaktu z wirusem. Pojęcie to nie różnicuje aktywnej replikacji i zakażenia latentnego. *Replikacja* oznacza cechy namnażania się wirusa, co można stwierdzić między innymi na podstawie obecności materiału genetycznego wirusa poza miejscami jego latencji. Inne metody pozwalające udowodnić aktywną replikację to: wykrywanie mRNA dla późnych genów, badanie w mikroskopie elektronowym oraz poszukiwanie cytologicznych i histologicznych cech replikacji wirusa. *Choroba* związana z zakażeniem BKV jest definiowana jako obecność replikacji z towarzyszącymi objawami dysfunkcji narządów. Najważniejszą i najlepiej obecnie udokumentowaną postacią choroby jest nefropatia BK, czyli śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej.

METODY DIAGNOSTYKI

Badanie histopatologiczne w mikroskopie świetlnym w połączeniu ze specyficznym barwieniem immunohistochemicznym okazało się tanią, bardzo specyficzną i swoistą metodą. Co więcej, barwienie to uwidacznia cząsteczki wirusa jedynie w trakcie aktywnego zakażenia, co w przypadku barwienia materiału z biopsji nerki w jednoznaczny sposób wskazuje na nefropatię BK. Inną metodą wykrywania cech replikacji za pomocą mikroskopu świetlnego jest poszukiwanie tzw. „*decoy cells*” w osadzie moczu po zabarwieniu metodą Papanicolau. Są to złuszczone komórki nabłonka dróg moczowych z charakterystycznymi wrętami wirusowymi w jądrze komórkowym, będące wyrazem aktywnej replikacji wirusa.

Metoda PCR ma obecnie bardzo duże znaczenie w monitorowaniu odpowiedzi na modyfikację leczenia immunosupresyjnego czy też leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z nefropatią BK.

NEFROPATIA BK

Większość publikacji dotyczących klinicznych manifestacji zakażenia wirusem BK dotyczy trzech patologii: śródmiąższowego zapalenia nerki (nefropatii BK) i zwężenia moczowodu u biorców alloprzeszczepu nerkowego oraz krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego u pacjentów po transplantacji szpiku kostnego.

Objawy replikacji wirusa w drogach moczowych i nerkach, rozumiane jako obecność „*decoy cells*” lub materiału genetycznego wirusa w moczu, można stwierdzić u prawie

połowy chorych po przeszczepieniu nerki (4. Do rozwoju śródmiąższowego zapalenia nerki przeszczepionej w przebiegu infekcji BKV, czyli nefropatii BK, dochodzi jedynie w kilku procentach przypadków. Jest to niewiele, ale należy pamiętać, że według niektórych autorów nawet w 80% przypadków choroba kończy się utratą przeszczepu.

Choroba występuje w czasie od 1,5 do ponad 50 miesięcy po transplantacji, zazwyczaj pod koniec pierwszego roku po zabiegu. Czynność przeszczepu pogarsza się bez uchwytnej przyczyny i zwykle bez innych objawów klinicznych. Do niedawna u większości spośród tych chorych rozpoznawano ostre odrzucanie przeszczepu i intensyfikowano leczenie immunosupresyjne. Prowadziło to oczywiście do nasilenia choroby i utraty przeszczepu.

Wydaje się, że częstość występowania nefropatii BK w ostatnich latach wzrasta. W 1995 roku, kiedy opublikowano pierwszy raport dotyczący choroby, jej częstość występowania wynosiła ok. 1%, według doniesień z 2001 roku ponad 5% (1). Nie są znane powody takiego stanu rzeczy.

Jako czynniki predysponujące do wystąpienia choroby rozważano między innymi siłę leczenia immunosupresyjnego, nieobecność przeciwciał anti-BK w chwili transplantacji, uszkodzenie przeszczepianego narządu w mechanizmie immunologicznym, niedokrwienym lub toksycznym. Obecnie wiadomo, że nie istnieje jeden czynnik odpowiedzialny za rozwój choroby i że jej etiopatogeneza jest bardzo złożona. Prawdopodobnie najważniejszymi czynnikami ryzyka są: leczenie epizodów odrzucania oraz stosowanie nowych silnych leków immunosupresyjnych – takrolimusu oraz mykofenolanu mofetylu (5). *Hirsch* i wsp. obserwowali korelację między wystąpieniem choroby a większą liczbą niezgodności HLA między dawcą a biorcą oraz leczeniem ostrego odrzucania za pomocą pulsów steroidów. Jako że obserwowano przypadki nefropatii BK u pacjentów leczonych w schemacie steroidy + azatiopryna + cyklosporyna, wydaje się, że ryzyko nie zależy raczej od stosowania konkretnego leku. Samo leczenie immunosupresyjne nie jest czynnikiem wystarczającym do wywołania reaktywacji wirusa. Nie wykazano na przykład, aby stosowanie przeciwciał anti-limfocytarnych w leczeniu indukcyjnym zwiększało częstość występowania choroby. Natomiast podawanie tych samych przeciwciał w leczeniu ostrego odrzucania według *Hirsch* i wsp. zwiększało ryzyko wystąpienia nefropatii. Rola innych czynników uszkodzających komórki nabłonka cewek nerkowych, jak na przykład czasu niedokrwienia, nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Pośrednim dowodem na to, że ważną rolę odgrywają czynniki inne niż obniżona odporność, jest również jedynie kazuistyczne występowanie oznak nefropatii BK w nerkach własnych osób o obniżonej odporności.

Choroba ma charakter przewlekły, postępujący i skąpoobjawowy. Praktycznie jedynym objawem klinicznym nefropatii BK jest pogorszenie czynności przeszczepu. Przyjmuje się obecnie, że zakażenie początkowo ograniczone jest do nabłonka cewek, gdzie powstają „*decoy cells*”, które następnie zhuszczają się do światła kanalików, a potem do dalszych dróg moczowych. Początkowo zakażenie ma charakter ogniskowy. W miarę postępu infekcji cząsteczki wirusa dostają się do krwioobiegu przez kapilary okołocewkowe. Wtedy obserwowana jest wiremia.

Rola badań przesiewowych w kierunku zakażenia BKV jest trudna do przecenienia. Wiadomo, że wczesne wykrycie zakażenia znacznie zwiększa szansę skutecznej interwencji. Wydaje się, że spośród wielu dostępnych obecnie metod wykrywania replikacji wirusa, ze względu na swoją prostotę i możliwość powszechnego stosowania, najbardziej przydatne są dwie metody: poszukiwanie „*decoy cells*” w moczu oraz ilościowe oznaczenie mate-

riału genetycznego wirusa w surowicy. To ostatnie badanie – w Polsce rzadko dostępne – na świecie stanowi już praktycznie rutynową metodę w diagnostyce infekcji BKV (6).

Przydatność technik PCR w diagnostyce i monitorowaniu zakażenia została potwierdzona przez wielu badaczy. W pracy opublikowanej w 2002 roku *Hirsch* i wsp. obserwowali, że u pacjentów z rozpoznaną na podstawie biopsji przeszczepu nefropatią BKV stwierdzano znacznie większą liczbę kopii wirusa we krwi (średnio 28 000 wobec 2 000 kopii na mililitr). Podobne wyniki uzyskała grupa *Randhawa* i wsp., chociaż stwierdzali oni przypadki wirerii > 5000 kopii/mililitr u pacjentów ze stabilną czynnością przeszczepu i bez nefropatii (7). We wszystkich przypadkach nefropatii liczba ta wzrastała powyżej 7700 kopii wirusa. Specyficzność tego testu oszacowano na 88%, a jego czułość na 100%. Dodatnia wartość predykcyjna wynosiła 50%.

Pojawiły się ponadto doniesienia o możliwości wykrywania w moczu mRNA dla BKV VP1. Metoda ta opiera się na obserwacji, że mRNA dla białka VP1 występuje tylko w przypadku aktywnego zakażenia. Wg publikacji *Ding* i wsp. na tej podstawie można rozpoznawać nefropatię BK z czułością 93,8% i ze specyficznością 93,9% (8).

Złotym standardem pozostaje wykrywanie w tkance nerkowej antygenu T wirusa SV40, który wykazuje duże podobieństwo budowy do BKV. Badanie to jest szczególnie przydatne, gdyż jak wspomniano powyżej, daje wyniki pozytywne jedynie w przypadku aktywnego, a nie latentnego zakażenia.

Rutynowe badanie histopatologiczne ujawnia zazwyczaj śródmiąższowe zapalenie nerki oraz uszkodzenie cewek przypominające ostrą martwicę cewek. W komórkach cewek w mikroskopie świetlnym można zaobserwować powiększenie i atypię jąder, wtęty wewnątrzjądrowe wirusa oraz martwicę i apoptozę komórek. Zmienione komórki nabłonka cewek złuszcza się do światła kanalików odsłaniając fragmenty błony podstawnej. W obszarach, gdzie dochodzi do uszkodzenia cewek, mogą być widoczne ogniskowe nacieki składające się z mieszanych komórek. Z naszych obserwacji wynika, że szczególne znaczenie mają nacieki plazmocytarne. Często spotykane jest zjawisko „*tubulitis*”, zazwyczaj traktowane jako oznaka ostrego odrzucania, w tym przypadku współistniejące z cechami zakażenia wirusowego w komórkach cewek. Nie można obecnie jednoznacznie stwierdzić, czy „*tubulitis*” jest związane z zakażeniem wirusowym, czy procesem odrzucania. W przypadku spełnienia formalnych kryteriów rozpoznania ostrego odrzucania i jednoczesnego wykrycia obecności wirusa w tkance należy rozpoznać zarówno ostre odrzucanie, jak i nefropatię BK. W przypadku obecności zmian naczyniowych, których nie obserwuje się w zakażeniu BKV, postawienie diagnozy odrzucania jest bardziej jednoznaczne.

Na podstawie obrazu histopatologicznego można wyróżnić trzy stadia zaawansowania nefropatii (1). Stopień A: w biopsjach widoczne jest ogniskowe zajęcie komórek nabłonka cewek nerkowych, w komórkach można wykryć antygen T, zmiany cytopatyczne są ograniczone. Stopień B charakteryzuje się rozległym zajęciem miąższu nerki, zmiany są wielogniskowe lub rozlane, widoczne są zmiany cytopatyczne, w naciekach stwierdza się obecność komórek wielojądrowych, monocytów i plazmocytoz. Stopień C to włóknienie objętego procesem zapalnym narządu. Na tym etapie wykrywa się nieliczne komórki zakażone wirusem.

Biopsja przeszczepu jest potrzebna do postawienia rozpoznania, ale jako technika inwazyjna nie jest idealnym narzędziem do monitorowania zakażenia. Do tego celu dużo

bardziej przydatną metodą wydaje się metoda PCR. Prawdopodobnie najprostszym badaniem mogącym spełniać rolę badania przesiewowego jest badanie cytologiczne moczu z ilościową oceną obecności komórek „*decoy cells*” (9). Pojawiają się również publikacje mówiące o dobrej korelacji liczby kopii wirusa w moczu (Real Time PCR) z obrazem histopatologicznym nefropatii BK (10). Inne metody diagnostyczne, choć czasami obiecujące (jak np. oznaczanie VP1 mRNA w moczu), nie mają ustalonej pozycji w schemacie diagnostyki nefropatii BK.

LECZENIE

Obecnie jedyną o udowodnionej skuteczności metodą postępowania w nefropatii BK jest minimalizacja immunosupresji. Badania *in vitro* dotyczące aktywności leków przeciw-wirusowych wobec wirusów *Polyoma* wykazały brak skuteczności większości dostępnych leków. Acyklowir, gancyklowir, rybawiryna, foscarnet i cytarabina nie zapobiegały rozprzestrzenianiu się zakażenia w hodowli komórek. Jednym z niewielu skutecznych leków był cidofovir (11). Niestety jest on nefrotoksyczny, co znacznie utrudnia stosowanie go u chorych po transplantacji nerki. Stosowane do tej pory w badaniach klinicznych w leczeniu nefropatii BK dawki wynoszą od 0,25 do 1 mg/kg co 2-3 tygodnie. Stanowi to około 5-20% normalnej dawki. Badane dotąd grupy pacjentów są jednak małe, a podawaniu leku towarzyszy praktycznie zawsze zmiana leczenia immunosupresyjnego, co uniemożliwia ocenę rzeczywistej skuteczności leku.

Pojawiają się także doniesienia o leczeniu chorych z nefropatią BK za pomocą leflunomidu lub malononitrylamidu (FK 778). Opublikowane jednak w bieżącym roku badanie oceniające *in vitro* wpływ leflunomidu i cidofoviru na replikację BKV potwierdziło, że ich aktywność w tych warunkach była umiarkowana, a selektywność mała (12).

Myśląc o minimalizacji immunosupresji nie należy zapominać, że u większości chorych z nefropatią BK rozpoznawane jest jednocześnie ostre odrzucanie. W takich przypadkach konieczne jest w pierwszej kolejności leczenie ostrego odrzucania, a dopiero w drugiej kolejności – minimalizacja immunosupresji (1).

Ponieważ jako czynniki ryzyka wymieniano takrolimus i mykofenolan mofetylu, podejmowane były próby zastąpienia tych leków cyklosporyną lub azatiopryną, z dobrym efektem. W przypadkach tych obserwowano zazwyczaj stopniowe zmniejszanie liczby kopii wirusa w surowicy z towarzyszącą poprawą czynności nerki przeszczepionej. Opisywano również poprawę po zmniejszeniu dawki takrolimusa. Próby konwersji leczenia immunosupresyjnego na sirolimus wydają się być również skuteczne, choć są to wyniki wstępne (13). Na podstawie dostępnych w literaturze danych trudno ustalić jednoznaczne wytyczne dotyczące modyfikacji leczenia immunosupresyjnego i wydaje się, że każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie, a zmian należy dokonywać pod kontrolą nasilenia replikacji wirusa (RealTime PCR) i czynności nerki przeszczepionej.

Dobre wyniki leczenia można osiągnąć jedynie stosując w ciągu pierwszego roku po transplantacji badania przesiewowe, takie jak badanie moczu w kierunku „*decoy cells*”. Badanie to jest bardzo tanie i pozwala zidentyfikować znacznie mniejszą grupę osób wymagających oznaczenia wiremii i ewentualnie biopsji nerki. W bieżącym roku opublikowano prospektywne badanie, w którym ściśle monitorowano wiremię, a po stwierdzeniu cech replikacji wirusa we krwi modyfikowano leczenie immunosupresyjne. W trakcie po-

nad rocznej obserwacji 200 pacjentów zakwalifikowanych do badania nie obserwowano żadnego przypadku nefropatii BK (14).

Ze względu na ryzyko nawrotu infekcji, rodzi się pytanie o dalsze postępowanie z pacjentami i ewentualne ponowne przeszczepienie nerki u chorych, którzy stracili przeszczep w przebiegu nefropatii BKV. W piśmiennictwie można znaleźć opisy kilkunastu przypadków skutecznej retransplantacji. Choć nie ma na to ostatecznych dowodów, wydaje się, że ustąpienie wiremii przed kolejnym zabiegiem przeszczepienia może być korzystnym czynnikiem rokowniczym. Jeden z opisanych przypadków retransplantacji pochodzi od *Poduval* i wsp. Ponowne przeszczepienie miało miejsce 4 miesiące po grafektomii, w czasie kiedy nie wykrywano cech zakażenia BKV. Po ponad trzech latach od przeszczepienia czynność nerki była stabilna i nie wykrywano cech replikacji wirusa (15). W nawiązaniu do powyższego doniesienia *Boucek* i wsp. opisali z kolei przypadek nieudanej retransplantacji nerki u biorcy nerki i trzustki, u którego obserwowano stale pogarszanie czynności nerki w przebiegu nefropatii BKV. W tym przypadku wykonano ponowne przeszczepienie w trybie elektywnym z jednoczesną grafektomią. Mimo zmniejszenia podstawowej immunosupresji nie udało się uniknąć nawrotu nefropatii (16). Operację przeprowadzono w okresie, kiedy można było wykryć materiał genetyczny wirusa we krwi pacjenta.

W największej do tej pory serii przypadków pochodzącej z pięciu ośrodków, *Ramos* i wsp. obserwowali 10 pacjentów, u których wykonano zabieg retransplantacji po utracie nerki z powodu nefropatii BK (17). Pierwszy przeszczep usunięto przed kolejnym zabiegiem u 7 pacjentów. W ciągu średniego czasu obserwacji 34 miesiące obserwowano jedynie w 1 przypadku ponowne wystąpienie nefropatii. U pacjenta tego zmniejszono immunosupresję podstawową i włączono do leczenia małą dawkę cidofoviru, dzięki czemu osiągnięto stabilizację czynności przeszczepu. U pozostałych pacjentów czynność nerki była dobra, a średnie stężenie kreatyniny wynosiło 1,5 mg/dl.

PODSUMOWANIE

Dotychczas u pacjentów z nefropatią BK rozpoznawano zazwyczaj przewlekłą nefropatię przeszczepu lub oporne na leczenie ostre odrzucanie. Próby intensyfikacji leczenia nie powodowały poprawy czynności przeszczepu, a wręcz przeciwnie – chorzy musieli powrócić do leczenia dializami. Obecnie, kiedy możemy wcześniej postawić właściwe rozpoznanie u większości pacjentów, możliwe jest opanowanie zakażenia.

Prospektywne badania zakładające ścisłą obserwację pacjentów wykazały, że wczesne wykrycie choroby w większości przypadków daje szansę na wyzdrowienie. Podczas gdy do niedawna rokowanie co do przeżycia przeszczepu u chorych z nefropatią BK było bardzo złe i u około 50% do 80% chorych konieczny był powrót do leczenia dializami.

Na podstawie danych ze światowego piśmiennictwa można przypuszczać, że liczba przypadków nefropatii BK będzie wzrastała. Badania prowadzone w naszej Klinice potwierdzają, że problem ten dotyczy również populacji biorców alloprzeszczepu nerkowego w Polsce.

B Matlosz, M Durlik

POLYOMAVIRUS BK NEPHROPATHY IN KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS

SUMMARY

Polyomavirus BK (BKV) infection is a fast growing problem in modern transplantation medicine. Interstitial nephritis is the most important pathology caused by the virus leading to graft failure and the need for dialysis treatment. Etiopathogenesis of the disease is multifactorial with immunosuppressive treatment playing main role.

Many cases of BKV infection have been misdiagnosed and mistreated as steroid-resistant acute rejection. In such cases the infection was spreading what inevitably led to graft failure. Now it is known that the only way to control the disease is close monitoring and decreasing the net state of immunosuppression.

PIŚMIENNICTWO

1. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3:611-23.
2. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981;8:143-150.
3. De Mattei M, Martini F, Corallini A, i in. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer* 1995;61:756-760.
4. Arthur RR, Dagostin S, Shah KV. Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989;27:1174-1179.
5. Hirsch HH, Knowels W, Dickenmann M, i in. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-96.
6. Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, i in. Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183:1669-1672.
7. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, i in. Correlates of quantitative measurement of BK Polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant recipients *J Clin Microbiol* 2004;42:1176-1180.
8. Ding R, Medeiros M, Dadhania D, i in. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002;74:987-994.
9. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, i in. Morphological spectrum of Polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001;1:373-381.
10. Trofe J, Woodle E, Gordon J, i in. Histologic grading of PVN biopsies: correlation with viral load monitoring and renal function. *Am J Transplant* 2004;supp 8;4:586; abstract 1560.
11. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, i in. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:587-593.
12. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, i in. Effect of leflunomid and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005;79:116-118.
13. Wali R, Drachenberg C, Hirsch HH, i in. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by syrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2004;78:1069-1073.
14. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, i in. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582-594.

15. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, i in. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;73:1166-1169.
16. Boucek P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;74:1478.
17. Ramos E, Vincenti F, Lu WX, i in. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004;77:131-133.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autorów:

Bartłomiej Matłosz
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa
tel. (0-22) 502 12 32 fax (0-22) 502 21 26
e-mail: durlikmj@amwaw.edu.pl