Nefropatie spojená s polyomaviry

MUDr. Miroslav Fajfr, Ph.D.

Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK Hradec Králové

Nefropatie spojená s polyomaviry patří po infekcích způsobenými lidským cytomegalovirem k nejrizikovějším infekcím ve skupině pacientů po transplantaci orgánu. Výskyt tohoto onemocnění stoupá, zatímco v roce 1995 byla prevalence popisována do 1 %, tak práce z posledních let udávají její prevalenci již mezi 5 až 10 %. Mezi hlavní původce se pokládá zejména BK polyomavirus, daleko méně pak i JC polyomavirus. Vztah dalšího lidského polyomaviru – lidského polyomaviru 9 k onemocnění ledvin nebyl dosud bezpečně prokázán. V následující publikaci jsou shrnuty základní údaje o patogenezi nefropatie spojené s polyomaviry, jejich původcích, diagnostice i možnosti terapie.

Klíčová slova: nefropatie spojená s polyomaviry (PVAN), BK polyomavirus (BKPyV), JC polyomavirus (JCPyV).

Polyomavirus-associated nephropathy

Polyomavirus-associated nephropathy belongs in organ transplant patients to the most risky infection after the human cytomegalovirus infections. The incidence of this disease is increasing. While in 1995 the prevalence was reported up to 1%, the up-to-date publications report the prevalence within 5% to 10%. The main causative agents are mainly BK polyomavirus and less frequently also JS polyomavirus. The relationship of other polyomavirus, human polyomavirus 9, to kidney diseases has not been proven yet. The publication summarizes the up-to-date knowledge about the pathogenesis, causative agents, diagnostics and possible treatment of polyomavirus-associated nephropathy.

Key words: Polyomavirus-associated nephropathy (PVAN), BK polyomavirus (BKPyV), JC polyomavirus (JCPyV).

Úvod

Nefropatie spojená s polyomaviry (PVAN – polyomavirus associated nephropathy) patří mezi hlavní virové infekce u pacientů po transplantaci ledviny. Podle literatury vede tato choroba v 10 % – 100 % (30–60 %) ke ztrátě funkčnosti graftu, a tím k nutnosti pravidelné hemodialýzy během prvních 6 až 60 měsíců po transplantaci ledviny (1, 2). PVAN byla poprvé popsána v roce 1995 ve spojitosti s infekcí BK polyomavirem (BKPyV). Později se však ukázalo, že stejný obraz může vyvolat i další z lidských polyomavirů – JC polyomavirus (JCPyV), i když v daleko nižším procentu případů (1, 2). Relativně nedávno se objevili i články o možném třetím lidském polyomaviru, který by se mohl podílet na rozvoji PVAN – lidském polyomaviru 9, ale patogenita tohoto viru není zatím spolehlivě prokázána (3). Výskyt po-

lyomavirové nefropatie u pacientů s transplantovanou ledvinou je dle literatury na vzestupu. Zatímco v roce 1995 byla prevalence PVAN kolem 1 %, tak práce z posledních let udávají výskyt od 5 do 10 %, což jen dokládá vzrůstající význam této choroby (1, 4). Lidská populace je polyomaviry poměrně značně promořená, v dospělé populaci jsou protilátky proti různým lidským polyomavirům nalézány u více jak 60 % (5). To ale může vést k problémům se stanovením vztahu těchto virů k některým chorobám. Například u JCPyV bylo dlouho známo, že je ve vysokém procentu nalézán v ledvinách u pacientů po transplantaci ledviny, ale dlouho se myslelo, že se jedná pouze o sekundární nálezy bez vztahu k poškození ledviny. A to, i přestože se první zmínka o možném vztahu objevila již v roce 2003 (6). V následujícím článku budou přehledně shrnuty recentní informace

o PVAN a vztahu některých polyomavirů k tomuto onemocnění.

Rizikové faktory vzniku PVAN

Jedná se o poškození nejčastěji transplantované ledviny (ale poškozena může být i nativní ledvina), které vznikne v souvislosti s latentní infekcí polyomaviry a silnou imunosupresí (1, 2). Rozvoj PVAN je v cca 75 % zjištěn v prvním roce po transplantaci, kdy je imunosuprese pacientů nejvyšší, a ve zbylých 25 % pak v pozdější době (1). Důvodů pro tento fakt může být hned několik a zdá se, že pro rozvoj PVAN je nutné splnit několik podmínek. Poměrně značně se diskutuje o vlivu použití kombinace tacrolimus a mycofenolát mofetilu (MMF) jako o důležitém rizikovém faktoru. Některé literární zdroje totiž poukazují na fakt, že se

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Fajfr, Ph.D., miroslav.fajfr@fnhk.cz
Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(3): 158–161
Článek přijat redakcí: 2. 12. 2018
Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2019

polyomavirové nefropatie začaly více diagnostikovat po zavedení těchto léků do protokolů po transplantaci ledviny (1, 2). Dosud nebyl ale stanoven jasný patognomický podklad pro tuto podmínku, ale například v jedné studii autoři upozorňují na riziko kombinace tacrolimus a MMF, která vedla k rozvoji BKPyV virémie ve 46 %, zatímco použití kombinace cyklosporinu A a MMF pouze ve 13 % (7). Velmi podobné výsledky měly i jiné studie, které poukázaly na riziko použití kombinace tacrolimus a MMF vzhledem k reaktivaci polyomavirových infekcí (1, 2). Někteří autoři se shodují i na vyšším procentu rozvoje PVAN u pacientů po použití indukční terapie, a to jak thymoglobulinem, basiliximabem nebo alemtuzumabem (2). Podobně se ukazuje, že na rozvoj PVAN má vliv sérostatus dárce/příjemce, jako je tomu u lidského cytomegaloviru (CMV)(2). Například u PVAN spojené s BKPyV bylo v jedné studii prokázáno, že u séropozitivních dárců došlo k rozvoji PVAN u 46 % případů oproti 15 % u skupiny se séronegativním dárce. Ve stejné studii byla také zjištěna delší virémie BKPyV ve skupině se séropozitivním dárce, medián 157 dní proti 7 dní u druhé skupiny (2).

Velmi rozporuplná jsou data o spojitosti rozvoje PVAN a shody v HLA systému mezi donorem a příjemcem štěpu. Zatímco některé studie poukazovaly na prodloužení doby clearance viru u pacientů s výraznou neshodou v HLA systému z důvodu snížení funkce rozpoznání virových antigenů pomocí T lymfocytů, které potřebují prezentaci virových antigenů v kontextu s HLA. Tento efekt byl popsán nejen u polyomavirů (BKPyV), ale i lidského CMV a také na myším modelu (2). Na druhou stranu jiné studie hovoří o faktu, že takto oslabená imunitní odpověď vede k menšímu poškození parenchymu štěpu a tím i k menšímu riziku ztráty funkce štěpu, a to i přes prodloužené vylučování (8). Podobně nejednoznačné je to i se vztahem určitého antigenního komplexu HLA systému s rozvojem PVAN. Dosud nebyl prokázán jasný vztah, ale některé studie udávají vyšší riziko refrakterních infekcí štěpu u mutací v komplexu HLA-C. Nejvíce je pak diskutována tato skutečnost u absence leukocytárního antigenu HLA C-7 class I u dárce i příjemce (2, 9). V případě neshody v krevních skupinách mezi dárce a příjemcem, je prokázáno zvýšení rizika rozvoje těžkého PVAN. U BKPyV je riziko vzniku nefropatie u inkompatibilních

Tab. 1. Rizikové faktory (upraveno podle Costa et al., 2012, ref No.1)

Skupina	Rizikový faktor
Faktory pacienta	Věk nad 50 let
	Mužské pohlaví
	Komorbidity (diabetes mellitus, koinfekce s jinými viry s afinitou k ledvinám)
	BKPyV séronegativita
Faktory orgánově specifické	Stupeň HLA shody/neshody
	Stupeň latentní BKPyV infekce ledvin
	Předchozí epizody rejekcí vedoucí k terapii anti-lymfocytárními preparáty nebo steroidy
	Přítomná renální poškození
	Pozitivita BKPyV v transplantovaném orgánu
Faktory viru	Mutace v NCCR vedoucí ke změně jeho virulence
	Genotyp, respektive mutace v genu VP1
Faktory imunitní odpovědi	Stupeň intenzity imunosupresivní terapie (např. při antirejekční terapii)
	Použitá imunosupresiva, zejména kombinace tacrolimus a mycophenolát mofetil
	Nízký počet BKPyV specifických T lymfocytů – po imunosupresivní terapii, nebo jako obraz obecného poškození T lymfocytů

párů 17,7 %, zatímco u shody v krevních skupinách je riziko popisováno pod 3 % (2). Rozvoj PVAN je také více spojován s celou řadou dalších komorbidit. Hlavní rizikové faktory vzniku PVAN přehledně ukazuje tabulka 1. Podle recentních znalostí se tak zdá, že pro rozvoj PVAN je potřeba součinu několika rizikových faktorů, protože doposud se ne zcela podařilo stanovit přesnou patogenezi tohoto onemocnění.

Klinická manifestace a staging

Rozvoj plně vyjádřené PVAN mívá několik stadií. Vlastní onemocnění je většinou předcházeno rozvojem asymptomatické fáze perzistentní virémie, která je charakterizována buď jako virová nálož v moči vyšší než 10^5 kopií na ml při vyšetření PCR metodou po dobu 2 měsíců, nebo přítomností tzv. decoy cells (buňky změněné přítomností viru) v moči déle než 2 měsíce při cytologickém vyšetření. Následně dochází po několika týdnech k rozvoji signifikantní virémie (charakterizované jako více jak 5×10^3 kopií na ml po tři následující týdny), což je známkou imunitním systémem nekontrolovatelné replikace v ledvině parenchymu. To vede poté k jeho následnému poškození, a projev se vzestupem sérového kreatininu (1). Klinicky je ale projev těchto úvodních fází velmi chudý. Teprve při dostatečném poškození renálních funkcí se onemocnění klinicky projev.

Podle histologického obrazu lze rozlišit celkem tři typy PVAN, které jsou popisovány u BKPyV asociované nefropatie, ale toto dě-

lení je aplikovatelné i obecně na nefropatie způsobené ostatními polyomaviry. Typ A je definován histologickými známkami fokálního množení v dřevové části ledviny a důležitou podmínkou tohoto typu je nepřítomnost závažných infiltrátů v okolí těchto lézí. Typ A bývá také označován za časné stadium choroby a funkci graftu omezuje pouze minimálně, progresu se ztrátou transplantovaného orgánu je pod 10 %. Typ B je charakterizován šířením infekce do celého parenchymu s mnohačetnými nekrozami a závažným infiltrátem, funkce štěpu bývá již postižena vždy a úplná ztráta funkce hrozí až v 50 %. Poslední typ C, označovaný také jako pozdní, je spojen s histologickým obrazem tubulární atrofie a difúzní fibrózou parenchymu (skleróza graftu), replikace viru v takto poškozeném terénu je oproti předchozím typům významně nižší. Funkce štěpu je velmi špatná a jeho úplná ztráta je popisována ve více jak 80 % (2, 10).

Původci PVAN

Původci patří mezi lidské polyomaviry, zástupce rodu Polyomavirus z čeledi Polyomaviridae. Jedná se o malé neobalené DNA viry s dvojvláknitou cirkulární DNA. Genom se skládá z více než 5 100 bazí a dělí se do tří regionů – časného (early), pozdního (late) a nekódujícího regulačního (non-coding control region NCCR). Celkem je nyní popsáno 13 lidských polyomavirů, z nichž pouze některé mají klinický význam. Mezi nejdůležitější patří BK polyomavirus (BKPyV) a JC polyomavi-

rus (JCPyV), které také patří mezi původce PVAN. Oba tyto viry mají poměrně vysokou 70–75 % homologii v sekvenci genomu a patří k prvním popsáným lidským polyomavirům, známy jsou již od roku 1971. Zatímco u BKPyV byla afinita k ledvinám popisována od počátku, tak JCPyV byl původně popisován pouze ve spojitosti s rozvojem progresivní multifokální leukoencefalopatie. Teprve v roce 2003 byla popsána první spojitost JCPyV s rozvojem nefropatie a dlouho se považoval nález JCPyV u pacientů s nefropatií za neprůkazný ve vztahu k rozvoji onemocnění (2, 11). Podle obecně uznávaného modelu se s polyomaviry setkáváme v dětském věku, séroprevalence je u dospělé populace u těchto polyomavirů vysoká, u BKPyV zpravidla kolem 90 % a u JCPyV pak kolem 50–80 % (12). Infekce poté přechází do latentní fáze a může tak být reaktivována při oslabení imunitního systému, například po transplantaci ledviny, která je spojena s dlouhodobým užíváním imunosupresiv. Podle literatury se tak BKPyV virus objevuje v prvních 90 dnech po transplantaci ve 30–60 % a pozitivní virémie je během prvního roku po transplantaci popisována v 10–28 %. K rozvoji BKPyV PVAN poté v prvním roce po transplantaci dojde v 5–10 % (11). Uvedené údaje tak potvrzují zjištění, že nízká virémie BKPyV není zpravidla spojena s postižením ledvin. Jako hraniční hodnota virémie, která je spojena se zvýšeným rizikem poškození ledvin se považuje virémie vyšší než 10 000 kopií/ml (12). JCPyV je u transplantovaných pacientů nacházen v menším procentu, virémie v prvním roce se dle literatury objevuje ve 20–25 %, ale rozvoj JCPyV nefropatie se popisuje spíše raritně (11). Studie zpravidla udávají podíl JCPyV na rozvoji PVAN do 5 % (11, 13, 14) a podle studií mívá také lehčí průběh, a to i přes vyšší stupeň zánětlivé odpovědi postižené tkáně a fokální fibrózy (15). Zajímavé je také i to, že na rozdíl od BKPyV, u kterého dochází ke zvýšenému vylučování u pacientů po transplantaci ledviny poměrně často, je tomu u JCPyV jinak. I přes dobře popsanou relativně častou nízkou replikaci a občasné vylučování u imunokompetentní populace, nedochází ke zvýšené replikaci či vylučování u pacientů po transplantaci ledviny (15). Podobné závěry udává i další studie, která popisuje nález latentní infekce BKPyV v ledvinách po transplantaci mezi 2,6 až 16,2 %, respektive 24,2 %. Ale JCPyV byl ve stejné studii nalezen v biotických vzorcích do 10 %, ale u žádného z publikovaných případů nedošlo k rozvoji JCPyV PVAN (16). Podle některých studií se dokonce pova-

Tab. 2. Možnosti terapie (Upraveno podle van Aalderen et al., 2010, Ref. No. 10)

Intervence	mechanismus	rizika	efektivita
Snížení imunosuprese	rekonstituce antivirové imunity	reakce graftu	potvrzena
Cidofovir	inhibice virové replikace	nefrotoxicita	nejistá
Leflunomide	inhibice thymidin kinázy	trombocytopenie, prohloubení imunosuprese	nejistá
IVIg	přítomnost anti-BKPyV protilátek	různé zastoupení specifických protilátek v různých šaržích	nejistá
Fluorochinolony	inhibice LT-Ag helikázové aktivity	bakteriální rezistence	nejistá
Statiny	blok vstupu do buňky inhibicí endocytózy	nejsou	velmi nejistá
Vakcinace	nabuzení protilátkou a buněčné imunity	nejsou	neznámá (chybí data)

žuje přítomnost jiných polyomavirů v krvi (včetně JCPyV) za protektivní k rozvoji BKPyV virémie (17). Závěry této poslední studie je třeba ale potvrdit dalšími studiemi, i vzhledem ke kontextu s jinými pracemi, které považují JCPyV za původce PVAN (11, 13, 14). Posledním polyomavirem, který je dáván do spojitosti s infekcí transplantované ledviny je lidský polyomavirus 9 (hPyV9). Ten byl v jedné studii nalezen u vysokého procenta pacientů po transplantaci ledviny (18), nicméně jiné studie tento nález naopak nepotvrzují (3).

Možnosti diagnostiky

Možnosti diagnostiky PVAN jsou relativně omezené. Definitivním potvrzením je pozitivní nález v biotickém materiálu. Velkou nevýhodou je ale jednak invazivita tohoto vyšetření a jednak vlastní chování viru. Ten má totiž nejvyšší afinitu k medulárním tubulům, které jsou hůře dostupné v porovnání s kortikálními. Zánět také bývá často pouze fokální, zejména u lehkých forem a v počátcích infekce, což opět limituje senzitivitu tohoto vyšetření. Literárně je popisováno, že diagnostice tak uniká při biopsii plná jedna třetina případů (19). Poměrně použitelná je i cytologie moči, kdy pro infekci virem BKPyV jsou charakteristické tzv. decoy cells. Ty lze popsat jako abnormální buňky se zvětšeným jádrem s charakteristicky jednou velkou intranukleární inkluzí (19). Jako vhodnější se tak pro screening zdá být použití kvantitativní PCR detekce BKPyV (JCPyV) v krvi, plazmě nebo s nižší senzitivitou v moči. Obecně lze říci, že prolongované vylučování nebo vzrůstající kvantita BKPyV DNA u pacientů po transplantaci ledviny může být charakteristická pro rozvoj PVAN (19). Jako rizikový nález je pak u BKPyV pro rozvoj PVAN považován nález virémie vyšší než 10⁴ kopií/ml a/nebo virurie

vyšší než 10⁷ kopií/ml (1, 12, 19, 22). Pro efektivní screening je u pacientů po transplantaci ledviny doporučováno provádět screening BKPyV v intervalech každé 3 měsíce po první 2 roky po transplantaci (1), další práce pak doporučují častější monitoring – prvních 6 měsíců každý měsíc a poté v intervalech 6., 9., 12., 18. a 24. měsíc (22). V případě snížení funkce štěpu je pak dle literatury doporučováno provést screening BKPyV vždy (1, 22). Další možností diagnostiky je sérologie. Ta se ale u BKPyV PVAN může uplatnit poměrně minimálně. Jednak je u BKPyV a JCPyV popisována vysoká séropozitivita, nad 90 %, respektive 50–80 % (20) a v takovémto případě je při reaktivacích obecně využití sérologie v akutní fázi značně problematické. IgM protilátky jsou nacházeny v malém procentu a po krátkou dobu a pro hodnocení IgG protilátek je nezbytný párový odběr v rozmezí 2–3 týdnů. Využití sérologie pro predikci možného rozvoje BK PVAN je také značně problematické, neboť jsou u BKPyV popisovány 4 séro skupiny a protilátky proti jednomu sérotypu nezaručují ochranu proti ostatním (19).

Možnosti terapie

Možnosti terapie jsou u infekcí způsobených lidskými polyomaviry značně omezené. Žádnou kauzální terapii k dispozici zatím nemáme. Hlavním „léčebným“ zásahem tak zpravidla bývá redukce imunosuprese, která by měla vést k zrestaurování antivirové imunitní odpovědi, ale zároveň by ještě měla být imunosuprese schopna udržet transplantovaný orgán. Nejčastěji se po transplantaci ledviny využívá trojkombinace imunosupresiv – kalcineurinový inhibitor (např. tacrolimus, cyklosporin), antimetabolit (např. azathioprim, mykofenolát mofetil) a kortikosteroid (např. prednison). Režimy re-

dukce imunosupresivní terapie při rozvoji PVAN se různí, některá centra zcela vynechají skupinu antimetabolitů a redukuje dávky zbylých imunosupresiv o 25–50 %. Jiná doporučení užívají redukcí dávky antimetabolitů o 50 % a redukcí zbylých skupin řeší dle stavu virémie. Variantou také bývá výměna některých použitých imunosupresiv za jiná, např. kalcineurinový inhibitor za inhibitor serin/treoninové kinázy mTOR (nejčastěji sirolimus) (1, 10, 19, 22). Pokud není redukce imunosupresivní terapie účinná, přistupuje se k dalším terapeutickým pokusům. V literatuře jsou popisovány částečné úspěchy s některými virostatiky, konkrétně je nejvíce používán cidofovir, ale výsledky jeho použití při terapii PVAN jsou velmi nepřesvědčivé (22), i když některé práce udávají redukcí virémie o 50 až 100 % při použití cidofoviru spolu se snížením imunosuprese (1, 10, 19). Zajímavé se také zdá být

použití imunosupresiva/imunomodulans leflunomidu, jehož metabolit A77 1726 vykazuje in vitro antivirotický účinek a podle literatury byla při jeho použití u pacientů s PVAN pozorována redukce BKPyV virémie (1, 10, 22). Poměrně intenzivně probíhá studium možné vakcinace proti BK virovým infekcím s cílem nabuzení BKV specifické T buněčné antivirové odpovědi. Podle literatury jsou některé vakcíny ve fázi prvního testování, ale hlavním problémem je přítomnost 4 rozdílných genotypů/sérotypů (21). Jako poměrně slibné se zdá dle literatury i použití lidských imunoglobulinů, kdy se vychází z předpokladu, že vzhledem k vysoké promořenosti populace polyomaviry budou v podávaných imunoglobulinech i protilátky proti BKPyV. Množství podaných imunoglobulinů se liší dle použitého zdroje a některé skupiny dokonce doporučují měřit hladinu anti-BKPyV

IgG protilátek v podávaném preparátu a dávku upravovat podle jejich množství, které může být v různých šaržích různé (22). Úspěchy s touto terapií jsou dle literatury různé, některé práce udávají dobrý efekt podaných imunoglobulinů, jiné ale ne (1, 22). Přehledně jsou možnosti terapie shrnuty do tabulky 2.

Závěr

PVAN jistě patří spolu s CMV asociovaným postižením transplantované ledviny k nejvýznamnějším infekčním komplikacím po transplantaci ledviny, která vede ke ztrátě jeho funkčnosti. Bohužel na rozdíl od CMV infekcí jsou naše možnosti terapie omezená, a tak je nezbytný aktivní monitoring této infekce u této skupiny pacientů.

*Podpořeno z programového projektu
Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-29992 A.*

LITERATURA

- Costa C, Cavallo R. Polyomavirus-associated nephropathy. *World J Transplant* 2012; 2(6): 84–94.
- Scadden JRW, Sharif A, Skordilis K et Borrows R. Polyoma virus nephropathy in kidney transplantation. *World J Transplant* 2017; 7(6): 329–338.
- Fajfr M, Pliskova L, Kutova R, et al. Human polyomavirus 9 in immunocompromised patients in the University Hospital in Hradec Kralove, Czech Republic. *J Med Virol.* 2017; 89: 2230–2234.
- Teutsch K, Schweitzer F, Knops E et al. Early identification of renal transplant recipients with high risk of polyomavirus-associated nephropathy. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204(6): 657–664.
- Rockett RJ, Bialasiewicz S, Mhango L, et al. Acquisition of human polyomaviruses in the first 18 months of life. *EID.* 2015; 21(2): 365–367.
- Kazory A, Ducloux D, Chalopin JM et al., The first case of JC virus allograft nephropathy. *Transplantation* 2003; 76(11): 1653–1655.
- Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5: 582–594 [PMID: 15707414 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00742.x]
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Mann D, et al. Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy. *Transplantation* 2005; 80: 276–278 [PMID: 16041275 DOI: 10.1097/01.TP.0000165096.01034.15]
- Tan CS and Koralnik IJ. Chapter 145: JC, BK, and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th edition, 2009, Churchill Livingstone
- van Aalderen MC, Heutink KM, Huisman C et ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: Clinical manifestation, treatment option and the immune response. *Neth J Med.* 2012 May; 70(4): 172–183.
- Yang D, Keys B, Conti DJ et al. JC polyomavirus nephropathy, a rare cause of transplant dysfunction: Case report and review of literature. *Transpl Infect Dis* 2017; 19e12654.
- Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, et al., Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation, *Transplantation* 2007; 84(3): 323–330.
- Jiang M, Abend JR, Johnson SF et Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology.* 2009; 384(2): 266–273.
- Kantarci G, Eren Z, Demirag A, et al. JC virus-associated nephropathy in a renal transplant recipient and comparative analysis of previous cases. *Transpl Infect Dis* 2011; 13(1): 89–92.
- Delbue S, Ferrareso M, Ghio L, et al. A review on JC virus infection in kidney transplant patients. *Clin Develop Immunol* 2013.
- Costa C, Bergallo M, Sidoti F, et al. Polyomaviruses BK – and JC-DNA quantitation in kidney allograft biopsies. *J Clin Virol* 2009; 44: 20.
- Cheng XS, Bohl DL, Storch GA, et al. Inhibitory interactions between BK and JC virus among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 825.
- van der Meijden E, Wunderink HF, van der Blij-de Brouwer CS, et al. Human polyomavirus 9 infection in kidney transplant patients. *Emerg Infect, Dis.* 2014; 20: 991–999.
- Limaye AP et Brennan DC. Clinical manifestation and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. UpToDate, last revision Apr 27, 2016.
- De Gascun CF et Carr MJ. Human polyomavirus reactivation: disease pathogenesis and treatment approaches. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:373579. doi: 10.1155/2013/373579
- Wright AJ and Gill JS. Strategies to prevent BK virus infection in kidney transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 353–35. DOI:10.1097/QCO.0000000000000278
- Limaye AP et Brennan DC. Prevention and management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. UpToDate, last revision May 26, 2016.