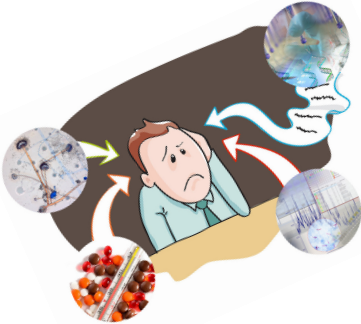


Antwoord en toelichting

Sofie Tops, Matthew McCall



Het juiste antwoord is: D

Polyomavirussen

Polyomavirussen zijn kleine DNA-virussen zonder envelop (40 tot 45 nm) behorend tot de familie Polyomaviridae. Ze komen wijdverspreid in de natuur voor en kunnen verschillende zoogdiersoorten waaronder de mens infecteren. De meest belangrijke humane polyomavirussen zijn JC-virus en BK-virus. De benaming van beide virussen wordt gevormd door de initialen van de eerste patiënt bij wie het virus werd geconstateerd in de jaren 70 van de vorige eeuw. Transmissie vindt plaats van persoon tot persoon; een dierlijk reservoir is niet aangetoond. De meeste mensen worden met JC-virus en BK-virus geïnfecteerd op kinderleeftijd of tijdens de adolescentie [1]. Wereldwijd is 50 tot 90 procent van de volwassenen seropositief voor een of meerdere polyomavirussen [2]. Na de primaire infectie blijft het virus bij een meerderheid van de geïnfecteerde mensen latent aanwezig in de nieren, het beenmerg en in lymfoïd weefsel, waar de virale replicatie wordt onderdrukt door een T-celgemedeerde immunerespons [3,4]. Bij immunocompetente personen veroorzaken polyomavirussen slechts zelden klinisch relevante symptomen; wel wordt bij 30 tot 50 procent levenslange intermitterende uitscheiding van virusdeeltjes in de urine waargenomen [5]. Bij patiënten met een gestoorde cellulaire immuniteit daarentegen kan wel symptomatische reactivatie van polyomavirussen optreden.

Reactivatie van het JC-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten

In geval van replicatie van het JC-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten kunnen herschikkingen optreden in het virale genoom. Dit kan leiden tot neurotrope virusvarianten die in staat zijn de oligodendrocyten te infecteren en progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) veroorzaken. PML is een ernstig neurologisch ziektebeeld waarbij subacute uitvalsverschijnselen optreden als gevolg van multifocale afwijkingen in de witte stof. Het ziektebeeld wordt voornamelijk gezien bij patiënten met een ernstig gestoorde cellulaire immuniteit. Voorbeelden hiervan zijn: patiënten met een hematologische maligniteit, allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (aSCT), solide orgaantransplantatie, aids of auto-immuunziekten waarvoor immuunsuppressieve medicatie gestart is. Chronische lymfatische leukemie is onder de patiënten met hematologische maligniteiten geassocieerd met het hoogste risico op PML (geschatte incidentie 0,5 procent) [6]. Een JC-virusinfectie kan ook andere ziektebeelden veroorzaken zoals meningitis of hemorragische cystitis [7].

Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, drs. S. Tops, aios medische microbiologie, M. McCall, viroloog.
Correspondentieadres:
drs. S. Tops (sofie.tops@radboudumc.nl).

Het detecteren van JC-virus in bloed en urine heeft een lage sensitiviteit en lage voorspellende waarde voor het ontwikkelen van PML. De ontwikkeling van het klinisch beeld en een MRI-onderzoek van de hersenen dragen bij aan het stellen van de diagnose. Studies laten een hoge sensitiviteit zien van de eerste generatie PCR-testen variërend van 75 tot 95 procent voor de detectie van JC-virus op liquor. De huidige PCR-technieken hebben de diagnostische nauwkeurigheid verder verhoogd tot een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk meer dan 95 en 97 procent [8]. In een vroeg stadium van de ziekte kan de PCR op liquor negatief zijn. Een hersenbiopsie kan worden overwogen om de diagnose met zekerheid te stellen (immunohistochemie met aantonen van virale eiwitten).

Er is geen specifieke behandeling voor PML. Het ziekteverloop van PML is gewoonlijk progressief en kent een hoge mortaliteit die varieert, afhankelijk van de onderliggende aandoening en de behandeling. In de praktijk is het met name belangrijk om te proberen om de immunorespons te herstellen.

Reactivatie van het BK-virus bij immuun-gecompromitteerde patiënten

Reactivatie van het BK-virus leidt bij immuun-gecompromitteerde patiënten met name tot ernstige ziekten van de nier en urinewegen, vanwege de urotheliotrofe eigenschappen van het virus. Hemorragische cystitis is vooral beschreven bij patiënten die een niertransplantatie of aSCT hebben ondergaan en bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv. Het BK-virus kan ook tubulo-interstitiële nefritis en ureterstenose veroorzaken [9]. Daarnaast is het BK-virus de oorzaak van polyomavirus-geassocieerde nefropathie bij ontvangers van een niertransplantaat. Dit ziektebeeld kan leiden tot een (asymptomatische) progressieve achteruitgang van de nierfunctie en verlies van het transplantaat. Ongeveer 1 tot 10 procent van de ontvangers van een niertransplantaat zal een BK-virus-geassocieerde nefropathie ontwikkelen. Vroeger leidde het ziektebeeld in meer dan de helft van de gevallen tot verlies van het transplantaat [10]. Gestandaardiseerde screening en het preventief verlagen van immuunsuppressie bij klinisch significante BK-virusviremie kan bij de meerderheid van de patiënten progressie naar nefropathie voorkomen. Daarom is na implementatie van gestandaardiseerde screeningsprotocollen het percentage transplantaatfalen aanzienlijk gedaald [11].

Virale replicatie van BK-virus treedt meestal op tijdens het eerste jaar na transplantatie wanneer de cellulaire immuniteit het meest onderdrukt is. Daarom is het vooral belangrijk om routinematig te screenen op BK-polyomavirus-geassocieerde nefropathie in de vroege posttransplantatieperiode. De optimale screeningsstrategie is niet bepaald en varieert tussen de verschillende transplantatiecentra [12].

Bij ontvangers van een niertransplantaat verloopt de replicatie van het BK-virus doorgaans in drie fasen: virurie is de eerste manifestatie van een BK-virusinfectie. Bij een deel van de patiënten wordt virurie gevolgd door viremie en vervolgens, als de virale replicatie aanhoudt, kan nefropathie optreden. Virurie treft ongeveer een kwart tot een derde van de patiënten in het eerste jaar na transplantatie [11]. Hoewel virurie een sensitieve marker is voor progressie naar BK-virus-geassocieerde nefropathie is het niet specifiek [13]. Ongeveer de helft van de transplantatiepatiënten met BK-virusvirurie blijft asymptomatisch en ontwikkelt geen viremie of nefropathie. Cytologisch onderzoek van de urine, dat BK-virusgeïnfecteerde epitheelcellen kan aantonen – zogeheten decoycellen – is eveneens minder gevoelig en specifiek om BK-virus-geassocieerde nefropathie te diagnosticeren vergeleken met een kwantitatieve PCR op plasma [14]. Daarnaast wordt de diagnostische bruikbaarheid van urine-cytologie beperkt door interobservervariabiliteit en de kwalitatieve aard van de test. Bovendien is een onderscheid tussen de verschillende humane polyomavirussen met urinecytologie niet mogelijk.

In de meeste transplantatiecentra is een kwantitatieve PCR op plasma de screeningstest van voorkeur voor BK-virus-geassocieerde nefropathie. Een kwantitatieve PCR op plasma heeft een grotere voorspellende waarde voor de progressie naar nefropathie dan het aantonen van virurie [14,15]. Viremie kan binnen enkele weken tot maanden na virurie optreden. Viremie met BK-virus wordt gedetecteerd bij ongeveer 10 tot 30 procent van de ontvangers in de eerste zes maanden na niertransplantatie en bij 5 tot 10 procent van de ontvangers na deze periode. Viremie is aanwezig bij bijna alle patiënten met BK-virus-geassocieerde nefropathie. Een deel van de transplantatiepatiënten met een BK-virusviremie ontwikkelt echter geen nefropathie. De hoogte van de virale load en de duur van de viremie zijn voorspellend voor het optreden van BK-virus-geassocieerde nefropathie. Er is geen duidelijk vastgestelde drempelwaarde voor BK-virusviremie die de progressie naar nefropathie voorspelt. De meeste experts zijn het er echter over

eens dat een virale load van meer dan 10.000 kopieën / ml, vooral wanneer dit langer dan drie weken aanhoudt, zeer suggestief is voor BK-virus-geassocieerde nefropathie [16]. BK-virus-geassocieerde nefropathie kan binnen een tot twee weken na de detectie van viremie ontstaan en irreversibele schade aan het transplantaat veroorzaken. Daarom rechtvaardigt de aanwezigheid van BK-virusviremie bij niertransplantatiepatiënten over het algemeen het verminderen van de immuunsuppressie, wat de hoeksteen van de behandeling vormt.

Een PCR op plasma is eveneens de meest bruikbare test voor het beoordelen van het effect van het ingestelde beleid bij BK-virus-geassocieerde nefropathie. Het verlagen van de immuunsuppressie leidt namelijk eerst tot een daling van de virale load in het plasma en pas in een later stadium tot een daling van de virale load in de urine. Diagnostiek naar andere manifestaties van BK-virusinfectie zoals hemorragische cystitis wordt pas verricht als de patiënt klachten ontwikkelt. Ook in dit geval is een PCR op plasma de beste marker.

Referenties

1. Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis.* 1973;127:467-70.
2. White MK, Gordon J, Khalili K. The rapidly expanding family of human polyomaviruses: recent developments in understanding their life cycle and role in human pathology. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003206.
3. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol.* 2010;47:306-12.
4. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:569-74.
5. Berger JR, Miller CS, Mootoor Y, Avdiushko SA, Kryscio RJ, Zhu H. JC virus detection in bodily fluids: clues to transmission. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e9-12.
6. Kartau M, Sipila JO, Auvinen E, Palomaki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:109-21.
7. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425-37.
8. Neil EC, DeAngelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review. *Blood Adv.* 2017;1:2041-5.
9. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med.* 2012;70:172-83.
10. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68:1834-9.
11. Manzano Sanchez D, Jimeno Garcia L, Lopez Jimenez I, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc.* 2019;51:350-2.
12. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10:2615-23.
13. Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:599-613.
14. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347:488-96.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
16. Hirsch HH, Randhawa PS, PracticeASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13528.