

DIAGNOSTIKA BK POLYOMAVÍRUSOM ASOCIOVANEJ NEFROPATIE PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY

Diagnosics of BK polyomavirus-associated nephropathy after kidney transplantation

Andrea BYSTRICĀNOVÁ, Michaela JAVORKOVÁ, Juraj MARIŠ, Janka OTAVKOVA, Katarína ŠTEFANČÍKOVÁ, Martin CHRASTINA, Zuzana ŽILINSKÁ

Klinika nefrológie a transplantácií obličiek LF UK a UNB v Bratislave, prednosta doc. MUDr. Z. Žilinská, PhD., MPH, MHA

Abstrakt

BK polyomavírusom asociovaná nefropatia (BKPyVAN) predstavuje závažnú komplikáciu po transplantácii obličky spojenú so skráteným prežívaním štepu. Reaktivácia BK polyomavírusu (BKPyV), ku ktorej dochádza v dôsledku imunosupresívnej liečby, môže vyústiť do nefritídy, ktorej problémom je liečba. V článku sú diskutované rizikové faktory reaktívácie BKPyV vrátane intenzity imunosupresie, charakteristik darcu a príjemcu a prítomnosti rejekcie. Detailne sú opísané diagnostické metódy, od skriningových PCR testov detegujúcich DNA vírusu v moči a plazme, až po biopsiu transplantovanej obličky. Osobitná pozornosť je venovaná diferenciálnej diagnostike BKPyVAN a akútnej rejekcii, pretože obraz zápalu v renálnej biopsii môže byť podobný, liečba sa však zásadne odlišuje. Napriek pokroku v diagnostických metódach ostáva BKPyVAN výzvou pre klinickú prax.

Článok poskytuje praktické informácie pre nefrológov, transplantológov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa starajú o pacientov po transplantácii obličky na Slovensku (tab. 1, obr. 2, lit. 19). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: BK polyomavírus, nefropatia, transplantácia obličky, imunosupresia.

Lek Obz 2026, 75 (3): 100-104

Abstract

BK polyomavirus-associated nephropathy (BKPyVAN) represents a serious complication after kidney transplantation and is associated with reduced graft survival. Reactivation of BK polyomavirus (BKPyV), which occurs as a consequence of immunosuppressive therapy, may progress to nephropathy that poses a significant therapeutic challenge.

This article discusses the risk factors for BKPyV reactivation, including the intensity of immunosuppression, donor and recipient characteristics, and the presence of rejection.

Diagnostic methods are described in detail, ranging from screening PCR tests detecting viral DNA in urine and plasma to biopsy of the transplanted kidney. Special attention is given to the differential diagnosis of BKPyVAN and acute rejection, as the inflammatory findings in renal biopsy may appear similar, although the treatment differs fundamentally. Despite advances in diagnostic methods, BKPyVAN remains a challenge in clinical practice. The article provides practical information for nephrologists, transplant specialists, and other healthcare professionals involved in the care of kidney transplant recipients in Slovakia (Tab. 1, Fig. 2, Ref. 19). Text in PDF www.lekarskyobzor.sk.

KEY WORDS: BK polyomavirus, nephropathy, kidney transplantation, immunosuppression.

Lek Obz 2026, 75 (3): 100-104

Úvod

BK polyomavírus je celosvetovo rozšírený DNA vírus, k primárnej infekcii dochádza v detstve, vírus následne perzistuje v uroteli (1). U pacientov po transplantácii obličky sa v dôsledku užívania imunosupresívnej liečby môže BKPyV reaktivovať a spôsobiť BK polyomavírusom asociovanú nefropatiu, ktorá je významnou príčinou dysfunkcie a zlyhania štepu. Pretože chýba špecifická antivírusová liečba, manažment BKPyVAN sa opiera o pravidelný skrining, redukciu IS a monitorovanie DNA vírusovej nálože (2).

Medzi rizikové faktory vzniku BKPyVAN patria charakteristiky darcu i príjemcu, typ imunosupresie, imunologické riziká a virulencia BKPyV (3, 4). Po transplantácii obličky (TO) je odporúčaný skrining BKPyVAN v pravidelných intervaloch, predovšetkým v prvých 2

rokoch po TO. Na potvrdenie diagnózy je potrebné histologické vyšetrenie vzorky obličky odobratej biopsiou (4).

Patogenéza a rizikové faktory BKPyVAN po transplantácii obličky

BK polyomavírusová nefropatia sa rozvíja v dôsledku komplexnej interakcie medzi vírusom, hostiteľskou imunitou a faktormi súvisiacimi s transplantáciou. Po primoinfekcii v detstve BKPyV perzistuje v uroepiteli, obvykle asymptomaticky (5, 6). Po transplantácii obličky môže dôjsť k reaktivácii vírusu najmä v dôsledku supresie najmä bunkovej imunity závislej od aktivity CD4+ a CD8+ T-buniek (7, 8). V dôsledku pretrvávajúceho množenia vírusu dochádza k poškodeniu renálneho tubulárneho epitelu zápalom a fibrózou, infekcia má

ascendentný charakter. Histopatologický korelát BKPyVAN je charakterizovaný intersticiálnym zápalom, poškodením až atrofiou tubulov, v pokročilom štádiu dochádza k nekróze a strate nefrónu (9, 10).

Rizikové faktory pre rozvoj BKPyVAN u pacientov po TO môžu súvisieť s darcom alebo príjemcom štepu, ako aj samotným vírusom či s transplantáciou.

Najčastejšie faktory darcu sú mŕtvy darca, vyšší vek (> 60 rokov), ženské pohlavie, BKPyV séropozitivita, vyšší počet HLA (human leukocyte antigen) nezhôd (≥ 4) (3, 5, 11), pozitivita HLA-A9, negativita HLA-C7 (3), nízka evolučná diverzita HLA-DQ, ktorá je spojená s vyšším rizikom reaktívácie BKPyV (12).

Medzi faktory príjemcu sa uvádza vyšší vek (> 50 rokov), mužské pohlavie, BKPyV séronegativita, obezita (Body Mass Index, BMI > 30 kg/m²), predchádzajúca strata štepu v dôsledku BKPyVAN, diabetes mellitus (13), pozitivita HLA-A9, negativita HLA-C7 a HLA-B51 (3), prítomnosť HLA-A1 a HLA-B35-Cw4 alel, ktoré zvyšujú riziko perzistentnej BKPyV DNAémie (14), vysoký titer panelu reaktívnych protilátok (PRA), dialyzačná metóda pred transplantáciou (hemodialýza), predchádzajúca strata štepu v dôsledku BKPyVAN, séropozitivita cytomegalovírusu (CMV), genetické faktory, afroamerická rasa, použitie granulocyty stimulujúceho rastového faktora (G-CSF) (3).

K faktorom vírusu patria najmä mutácia v nekódujúcej kontrolnej oblasti – NCCR (Noncoding Control Region) vedúca k zmene jeho virulencie, mutácia génu VP1 BKPyV (3).

Faktory súvisiace s transplantáciou sú ABO inkompatibilná TO, indukcia antitymocytovým globulínom (ATG), miera intenzity imunosupresie, najmä udržiavacia IS založená na takrolime (TAC) a/alebo mykofenolát mofetile (MMF) či kyseline mykofenolovej (MPA), nízky počet BKPyV špecifických T-lymfocytov v dôsledku imunosupresívnej (IS) liečby, latentná BKPyV infekcia v štepe, oneskorený nástup funkcie štepu, predĺžený čas studenej ischémie, akútna rejekcia a antirejekčná (AR) liečba, použitie uretrálneho stentu (3, 5).

Klinický obraz a diagnostika BKPyVAN po transplantácii obličky

Klinický priebeh BKPyVAN môže byť variabilný, zvyčajne sa vyvíja v niekoľkých fázach, od asymptomatickej

BKPyV-DNAúrie až po progresívnu dysfunkciu štepu (5). Pre skorú intervenciu a zlepšenie prognózy je preto kľúčové identifikovať pacientov s vysokým rizikom vzniku BKPyVAN.

Druhý medzinárodný konsenzus odporúčaní o manažmente BK polyomavírusovej nefropatie z roku 2024 (Guidelines 2024) definuje diagnostické kritériá a nomenklatúru BKPyVAN (4):

1. Možná BKPyVAN: vysoká BKPyV-DNAúria > 10 miliónoch kópií/ml (cpp/ml) alebo „Decoy bunky“ alebo PyV virióny pri elektrónovej mikroskopii, bez BKPyV-DNAémie v plazme.
2. Pravdepodobná BKPyVAN: BKPyV-DNAémia > 1000 ccp/ml pretrvávajúca > 2 týždne.
3. Predpokladaná BKPyVAN: BKPyV-DNAémia > 10 000 ccp/ml.
4. Biopicky dokázaná BKPyVAN: prítomnosť charakteristických cytopatických zmien plus imunohistochemia a špecifický diagnostický test, ktorý odlišuje BKPyV od JC polyomavírusu (JCPyV).

Na diagnostiku BKPyVAN sa využíva kombinácia virologických a histologických vyšetrení, ktorá pomáha pri rozhodovaní o liečebnom manažmente (obr. 1) (4). Najnovšie odporúčania zdôrazňujú význam skríningu a renálnej biopsie.

Skríning sa opiera o pravidelné monitorovanie BKPyV-DNAémie pomocou kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (qPCR) v plazme. Cytologické vyšetrenie moču a detekcia vírusom infikovaných epiteliálnych buniek tzv. decoy môže byť nápomocné, je však menej špecifické, pretože môže súvisieť s replikáciou JCPyV (3, 4, 5). Skríning BKPyV DNA metódou PCR v moči a plazme sa podľa medzinárodných odporúčaní odporúča podľa Guidelines 2024 vykonávať (4):

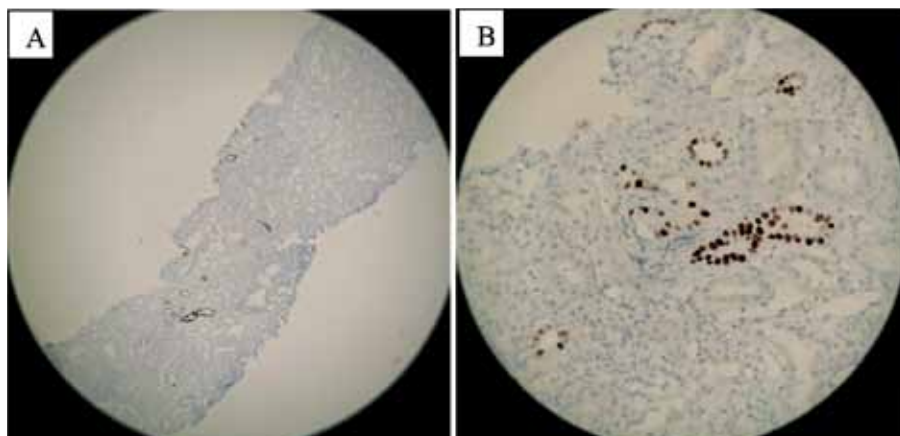
mesačne počas prvých deviatich mesiacov po TO, následne každé tri mesiace do dvoch rokov po transplantácii,

kedykoľvek, ak sa zhorší funkcia štepu alebo v čase diagnostickej biopsie štepu.

Skríning u pacientov s novovzniknutou replikáciou BKPyV-DNA sa má vykonávať každé 2 – 4 týždne (4).

Biopsia obličky (RB) umožňuje potvrdenie diagnózy BKPyVAN a posúdenie stupňa poškodenia štepu (5).

Obrázok 1. Histologický nálež BKPyVAN v transplantovanej obličke: pozitívne farbenie SV40 v tubuloch (zdroj: Cytopathos, zväčšenie: A: 40x, B: 200x).



Problémom RB je falošne negatívny výsledok približne u tretiny pacientov, dôvodom je fokálny charakter postihnúť štepu vírusom. Na detekciu vírusového antigénu v infikovaných bunkách sa používa imunohistochemické farbenie s protilátkou proti simiánskemu vírusu (anti-SV40) (obr. 1). Pozitívne farbenie na SV40 sa spája takmer so 100 % špecificitou pre BKPyVAN, aj keď táto metóda nerozlišuje medzi prípadmi spojenými s BKPyV a JCPyV (3).

Podľa Guidelines 2024 nie je BKPyV-DNAúria indikáciou na RB u pacienta so stabilnou funkciou štepu, nízkym imunologickým rizikom a bez podozrenia na rejekciu (4). Pokiaľ je výsledkom biopsie negatívny histologický nález v zmysle BKPyVAN u pacienta s vysokou plazmatickou náložou BKPyV, mala by sa zväziť diagnostická rebiopsia cielená na inú časť štepu (3).

Banffská klasifikácia z roku 2017 rozoznáva tri histologické triedy BKPyVAN (tab. 1) (15).

Tabuľka 1. Histologické triedenie BKPyVAN-2018 Banffská klasifikácia (Nickeleit V., 2021).

BKPyVAN trieda 1		BKPyVAN trieda 2		BKPyVAN trieda 3	
PyVL	ci skóre	PyVL	ci skóre	PyVL	ci skóre
1	0 – 1	1	2 – 3	-	-
-	-	2	0 – 3	-	-
-	-	3	0 – 1	3	2 – 3

BKPyVAN – BK polyomavírusom asociovaná nefropatia; PyVL – intrarenálna polyomavírusová záťaž; ci skóre – rozsah intersticiálnej fibrózy

V závislosti od tried BKPyVAN je riziko zlyhania štepu do dvoch rokov od RB nasledovné (15):

1. BKPyVAN trieda 1: 16 %,
2. BKPyVAN trieda 2: 31 %,
3. BKPyVAN trieda 3: 50 %.

Diferenciálna diagnostika

Pri podozrení na BKPyVAN by mal histológovi hodnotiť skúsený histopatológ, ktorý odliší BK polyomavírusom indukovanú nefritídu od akútnej rejekcie, toxických účinkov liečiv, či iných vírusových infekcií. BKPyVAN sa od rejekcie odlišuje prítomnosťou intranukleárných inklúzií BKPyV a imunohistochemickým alebo in situ hybridizačným dôkazom vírusom infikovaných tubulárnych epitelových buniek (16). Histologické nálezy je potrebné korelovať s BKPyV-DNAémiou (16, 17, 18).

Diagnostika súbežnej BKPyVAN a bunkami sprostredkovanej rejekcie (TCMR) je náročná z dôvodu podobných histologických nálezov a transkripčných profilov. Prítomnosť proteínových fragmentov komplementového systému C4d alebo vaskulárnych zmien podporuje diagnózu rejekcie. Infiltrácia buniek (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD138+, CD68+) a zvýšená expresia IL-2R, HLA-DR korelujú s progresiou BKPyVAN (19).

Poškodenie štepu môžu spôsobovať aj iné vírusové agensy, ako napríklad JCVpyV, ľudský adenovírus (HAdV), cytomegalovírus (CMV) alebo herpes simplex vírus (HSV). Okrem JCVpyV sú uvedené vírusy zriedka-

vou príčinou nefropatie (4), treba však myslieť na ne. BKPyVAN sa nedá morfológicky odlišiť JCPyV asociovanou nefropatiou (JCPyVAN), preto si diferenciálna diagnostika vyžaduje imunohistochemické farbenie pomocou špecifických JCPyV protilátok, ako sú protilátky proti hlavnému kapsidovému proteínu Vp1 JCPyV, alebo in situ hybridizáciu s JCPyV- špecifickými sondami (4) (obr. 2).

Záver

BK polyomavírusom asociovaná nefropatia je závažnou komplikáciou po transplantácii obličky s významným vplyvom na prežívanie štepu, pretože priamo aj nepriamo spôsobuje predčasné zlyhanie funkcie transplantovanej obličky (4). Systematický skrining replikácie BKPyV DNA predovšetkým v po transplantáčnom období zostáva dôležitým nástrojom na skorú detekciu a prevenciu progresie do BKPyVAN. Efektívne antivirotiká ani vakcíny doteraz neexistujú, preto je základom liečby opatrné znižovanie imunosupresie prispôbené individuálnemu rizikovému profilu pacienta. Pre potvrdenie diagnózy a vylúčenie iných príčin dysfunkcie štepu zostáva zlatým štandardom biopsia štepu s imunohistochemickým vyšetrením. Na vývoj nových diagnostických a terapeutických postupov, vrátane vírusovo špecifických terapií a vakcín, je potrebný ďalší výskum (4, 5).*

***Vyhlasenie o ľudských právach:** Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Informovaný súhlas: Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. HELLE F, BROCHOT E, HANDALA L, et al. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses* 2017, 9 (11): 327.
2. HIRSCH HH, RANDHAWA PS. AST Infectious Diseases Community of Practice. BK Polyomavirus in solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transpl* 2019.
3. FUNAHASHI Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens* 2021, 10 (2): 150.
4. KOTTON NC, KAMAR N, WOJCIECHOWSKI D, et al. The Second International Consensus Guidelines on The Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2024, 9 (108): 1834 – 1866.
5. LIMAYE AP, BRENNAN DC. Kidney transplantation in adults: BK polyomavirus-associated nephropathy. *Up To Date* 2022, August 23.
6. SVAH KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15 (6): 754 – 755.
7. SCHACHTNER T, STEIN M, BABEL N, REINKE P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant* 2015, 15 (8): 2159 – 2169.

-
10. BABEL N, VOLK HD, REINKE P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus immune system, interplay. *Nat Rev Nephrol* 2011, 7 (7): 399 – 406.
 11. WANG J, LI J, CHEN Z. A Nomogram for Predicting BK Virus Activation in Kidney Transplantation Recipients Using Clinical Risk Factors. *Front Med* 2022, 10 (9): 770699
 12. CHEVALIER MF, ALLAIN V, GRAS J, et al. Donor HLA-DQ genetic and functional divergence affect the control of BK polyoma virus infection after kidney transplantation. *Sci Adv* 2025, 11 (10): eadt3499.
 13. BORRIELLO M, INGROSSO D, FORTUNATA PERNA A, et al. BK Virus Infection and BK-Virus-Associated Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Genes* 2022, 13 (7): 1290.
 14. HOSSEINI-MOGHADDAM SM, XU Q, JEVNIKAR AM, et al. The effect of human leukocyte antigen A1 and B-35-Cw4 on sustained BK polyomavirus DNAemia after renal transplantation. *Clin Transplant* 2020, 34 (12): e14110.
 15. NICKELEIT V, SINGH HK, RANDWAHA P, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol* 2018, 29 (2): 680 – 693.
 16. NICKELEIT V, HIRCH HH, ZEILER M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in puzzling game. *Nephrol Dial* 2000, 15 (3): 324 – 332.
 17. MCGILVRAY ID, LAJOIE G, HUMAR A, et al. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003, 3 (4): 501 – 504.
 18. ATSUMI H, ASAKA M, KIMURA S, et al. A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. *Clin Transplant* 2010, 24 (22): 35 – 38.
 19. LI P, CHENG D, WEN J, et al. The immunophenotyping of different stages of BK virus allograft nephropathy. *Renal Failure* 2019, 41 (1): 855 – 861.

Do redakcie došlo 8. 12. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Andrea Bystričanová

Klinika nefrológie a transplantácií obličiek LF UK a UNB

Limbova 5

833 05 Bratislava

E-mail: kovacova.andrea156@gmail.com