

## بررسی فراوانی نفروپاتی ناشی از ویروس BK در نمونه‌های بیوپسی دریافت‌کنندگان کلیه پیوندی در ایران

دکتر علی غفاری مقدم<sup>۱</sup>، دکتر محمد تقی‌زادیه<sup>۲</sup>، دکتر ناهید آقاخانی<sup>۳</sup>، دکتر نیره ابراهیمی<sup>۴</sup>، دکتر عزت‌الله رحیمی<sup>۵</sup>، دکتر محمد قاسمی‌راد<sup>۶</sup>، دکتر صابر ظفر شمس‌پور<sup>۷</sup>

تاریخ دریافت ۸۶/۰۲/۰۹ تاریخ پذیرش ۸۷/۰۸/۰۸

### چکیده

**مقدمه:** نفروپاتی ناشی از ویروس BK یکی از علل مهم اختلال عملکرد کلیه پیوندی است که اولین بار سال ۱۹۹۵ گزارش شد. میزان ویرمی با ویروس BK در بیماران پیوند کلیه حدود ۱۳٪ می‌باشد و نفروپاتی ناشی از BKV در ۸-۱٪ بیماران پیوند کلیه دیده می‌شود. اما تاکنون گزارشی در این زمینه از ایران وجود ندارد.

**مواد و روش کار:** این تحقیق یک مطالعه توصیفی - تحلیلی بود. در طی تحقیق نمونه‌های بیوپسی بیماران پیوند کلیه توسط میکروسکوپ نوری و ایمونوهیستوکیمیستری ارزیابی گردید. کلیه اطلاعات آزمایشگاه پاتولوژی و اطلاعات بیماران از طریق بررسی پرونده بیماران در پرسشنامه ثبت شد. برای هر یک از داده‌ها میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. در تمامی آنها احتمال خطای کمتر از ۰/۰۵ درصد معنی‌دار تلقی شد. در این مطالعه از آزمون  $\chi^2$  و T-test استفاده گردید.

**یافته‌ها:** ۱۶۰ نمونه پاتولوژی مربوط به بیوپسی کلیه پیوندی ۱۶۰ بیمار در این طرح بررسی شدند. ۱۰۹ بیمار مرد (۶۸/۱٪) و ۵۱ بیمار زن (۳۱/۹٪) بودند. سن بیماران در محدوده سنی ۹-۵۹ با میانگین سنی ۳۵/۵±۱۱/۶ بود. میانگین وزنی بیماران ۵۸/۴±۱۰/۶۷ kg بود (در محدوده ۸۵-۱۸). میانگین سطح ساندیمون ۲۰۹/۹±۱۱۶/۳ بود. میانگین فاصله پیوند تا بیوپسی کلیه ۱۳/۶±۱۰/۶۷ month بود. میانگین کراتینین بیماران ۲/۶۱±۱/۶۹ mg/dl بود (۱۰/۶-۰/۶ mg/dl). ۲۱ نمونه پاتولوژی (۱۳/۱٪) از نظر ویروس BK مثبت بودند. ۲۹ بیمار دچار ESRD شده بودند.

**بحث و نتیجه گیری:** در این مطالعه شیوع BKN بالاتر از آمارهای کشورهای غربی است. نفروپاتی BKV به‌طور معمول در سال اول بعد از پیوند رخ می‌دهد. نتایج ما ارتباط معنی‌داری بین فاصله زمانی بیوپسی تا پیوند کلیه و شیوع BKN نداشت. استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو مانند MMF و تاکرولیموس باعث افزایش عفونت به BKV می‌شود. اما در این مطالعه بین شیوع BKN و مصرف داروی MMF ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعات قبلی BKN باعث افزایش شیوع ESRD در بیماران پیوند کلیه می‌شود. نتایج ما از این نظر با مطالعات دیگر هماهنگی دارد.

**کلید واژه‌ها:** پیوند کلیه، ویروس BK، داروهای ایمونوساپرسیو

مجله پزشکی ارومیه، دوره نوزدهم، شماره چهارم، ص ۳۳۹-۳۳۴، زمستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ارومیه، تلفن: ۰۴۴۱-۳۴۶۹۹۳۱

E-mail: ghafari@umsu.ac.ir

<sup>۱</sup> استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> دستیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۶</sup> دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۷</sup> دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

**مقدمه**

پیوند کلیه امروزه به‌عنوان بهترین درمان جایگزینی برای بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه محسوب می‌شود که باعث بهبود مشخص طول عمر و کیفیت زندگی در این بیماران شده است. برای حفظ عملکرد کلیه پیوند شده مجبور به استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی می‌باشیم اما مصرف این داروها بدون عارضه نیست و بیمار را مستعد ابتلا به عفونت‌ها و افزایش ریسک بدخیمی می‌کند. با کشف داروهای ایمونوساپرسیو قوی‌تر طول عمر کلیه پیوند شده رو به افزایش است به‌طوری‌که در حال حاضر بقاء ده ساله کلیه پیوند شده به ۶۵ تا ۷۰ درصد رسیده است. از جمله داروهایی که در چند سال اخیر مورد استفاده قرار گرفته‌اند می‌توان به تاکرولیموس و مایکوفنولات موفتیل اشاره کرد اما استفاده از این داروها باعث بروز طیف جدیدی از عفونت‌ها و عوارض دیگر شده است یکی از این عوارض که در چند سال اخیر اهمیت خاصی پیدا کرده است نفروپاتی ناشی از ویروس BK می‌باشد این ویروس بعد از پیوند کلیه در اثر ایمونوساپرشن فعال شده و شخص دچار ویرمی می‌شود و یا در اثر پیوند کلیه‌ای که حاوی ویروس است گیرنده دچار عفونت با ویروس می‌شود (۸) اولین گزارش مربوط به اختلال عملکرد کلیه پیوندی در اثر BKV در سال ۹۵ بوده است (۷). میزان ویرمی در بیماران پیوند کلیه حدود ۱۳٪ می‌باشد و BK virus nephropathy در ۸-۱۱٪ بیماران پیوند کلیه دیده می‌شود (۴) از افرادی که دچار BK virus nephropathy (BKN) می‌شوند حدود ۴۵-۵۰٪ گرفتار خود را از دست خواهند داد (۵) در چند سال گذشته، هنگامی که سیکلوسپورین داروی ایمونوساپرسیو پایه برای بیماران پیوند کلیه بوده است BKN اهمیت زیادی نداشت اما در چند سال اخیر که داروهای ایمونوساپرسیو قوی‌تری مورد استفاده قرار می‌گیرد به‌صورت یک عفونت جدی در این بیماران مطرح شده است به‌طوری‌که نسبت ریسک ایجاد نفروپاتی به‌علت ویروس BK در بیمارانی که دوز بالای تاکرولیموس یا میکوفنولات موفتیل دریافت کرده اند ۱۳ برابر بیشتر است (۱).

در این مطالعه فراوانی نفروپاتی ناشی از BK virus و عوامل موثر بر آن را بررسی کرده ایم.

**نفروپاتی BK virus**

نفروپاتی ناشی از BKV یکی از علل مهم در اختلال عملکرد کلیه پیوندی بوده است. ویروس BK یک پولیوما ویروس انسانی است. پولیوما ویروس‌ها اعضای خانواده پاپووا ویروس هستند این ویروس‌ها کوچک و بدون انولوپ و دارای DNA دو رشته‌ای حلقوی هستند.

خانواده پولیوما ویروس شامل دو ویروس مهم BK و JC می‌باشد. سومین پولیوما ویروس SV40 می‌باشد که مطالعات نشان می‌دهد این ویروس با لنفوم نان هوچکین ارتباط دارد. JC و SV40 هر دو می‌توانند در بیماران پیوندی آلوده به BKV مشاهده شود.

**اپیدمیولوژی**

BKV نخستین بار در سال ۱۹۷۰ در لندن توسط ویرولوژیست دکتر سیلویا در بررسی انجام شده بر روی نمونه ادرار یک بیمار سودانی ۳/۵ ماه بعد از پیوند شناسایی گردید و بعد آن مطالعات بیشتری بین سال‌های ۱۹۸۰-۱۹۷۰ انجام شد.

**ویروس BK در پیوند کلیه**

عفونت ویروس BK در ۶۰٪-۵٪ گیرندگان پیوند ارگان جامد که اغلب پیوند کلیه هستند، مشاهده می‌شود. عفونت ناشی از BKV در بیماران گیرنده پیوند و نفریت بینابینی منجر به افزایش کراتینین می‌گردد.

گاهی موارد عفونت با BKV با موارد رد پیوند یا توکسیسته دارویی اشتباه می‌شود حتی می‌تواند منجر به از دست دادن گرافت نیز گردد. موارد رد پیوند در زمینه BKV ۴٪-۱٪ می‌باشد.

BKV علاوه بر ایجاد نفریت می‌تواند تظاهرات دیگری مانند تنگی حالب در حدود ۳٪ و در نهایت هیدرونفروز از گیرندگان پیوند کلیه ایجاد نماید.

BKV هم‌چنین با مواردی مانند سیستمیت هموراژیک، پنومونی و هیپاتیت در گیرندگان مغز استخوان و یا نفریت، ESRD، رتینیت منگوانسفا لیت و پنومونی در بیماران AIDS در ارتباط است.

Viruria (دفع ویروس از ادرار) در موارد عفونت اولیه BKV حدود ۱۰ روز تا ۶ هفته بعد از عمل پیوند کلیه مشاهده می‌شود در بیمارانی که قبل از پیوند سرولوژی BKV مثبت داشتند، Viruria ۵ هفته تا ۱۷ ماه بعد از پیوند شروع می‌شود حتی ممکن است ماه‌ها یا سال‌ها بعد پیوند ظاهر گردد.

میانگین زمانی برای گسترش BKV ۹ تا ۱۴ ماه بوده است. در موارد گزارش شده توسط محققان عفونت BKV که با موارد نفریت بینابینی در ارتباط بوده در حدود ۵۰٪ موارد ۴ تا ۸ هفته بعد از پیوند ایجاد گردید. در موارد دیگر گسترش بیماری ماه‌ها تا سال‌ها بعد از پیوند به طول می‌انجامد.

تعداد زیادی از محققان تلاش کردند تا فاکتورهای خطر بیماری BKV در بین گیرندگان پیوند کلیه مشخص کنند. موارد سرولوژیک مثبت در بین گیرندگان و دهندگان باعث عفونت BKV می‌گردد. اما صحت این مطلب که موارد سرولوژیک مثبت باعث گسترش نفریت ناشی از BKV می‌گردد کاملاً مشخص نشده است.

جهت پاسخ به سوالات پژوهشی طرح از آمارهای توصیفی درصد فراوانی جدول و نمودار استفاده شد جهت پاسخ به فرضیات آزمون  $\chi^2$  (کای اسکوتر) و T-test استفاده شد.

### نتایج

در این مطالعه تعداد ۱۶۰ لام پاتولوژی مربوط به بیوپسی بیماران پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۳۵/۵ سال با انحراف معیار ۱۱/۰۶ سال بوده است (۹ تا ۵۹ سال). تعداد ۱۰۹ نفر از بیماران مورد مطالعه (۶۸/۱٪) مرد و تعداد ۵۱ نفر (۳۱/۹٪) زن بودند. میانگین فاصله زمانی پیوند تا بیوپسی کلیه در بیماران مورد مطالعه ۱۳/۶ ماه با انحراف معیار ۱۰/۶۷ می‌باشد (جدول شماره ۱) (۱ تا ۱۳۵ ماه). میانگین سطح ساندمون در بیماران مورد مطالعه ۲۰۹/۹ با انحراف معیار ۱۱۶/۳ بوده است (۵۰ تا ۳۵۰) تعداد ۱۱۹ نفر از بیماران مورد مطالعه (۷۴/۴٪) از رژیم درمانی Prednisolon + CSA + MMF و ۴۱ بیمار (۲۵/۶٪) از رژیم درمانی شامل آزیوپرین + CSA + Pred استفاده می‌کردند (جدول شماره ۲).

تعداد ۷۶ بیمار (۴۷/۵٪) بعد از پیوند ALG دریافت کردند و ۸۴ بیمار ALG دریافت نکردند (۵۲/۵٪) شیوع مثبت شدن BKV به روش ایمونوهیستوکیمستری در بیماران مورد مطالعه ۱۳/۱٪ بوده یعنی ۲۱ نفر از بیماران از نظر BKV مثبت بودند (جدول شماره ۳).

شیوع ESRD در بیماران مورد مطالعه (۱۸/۱٪) بوده یعنی ۲۹ نفر از بیماران مورد مطالعه دچار ESRD شدند (جدول شماره ۴).

۵۰٪ نمونه‌های پاتولوژی (با روش میکروسکوپ نوری) Acute rejection بودند یعنی در ۸۰ نمونه پاتولوژی زیر میکروسکوپ نوری شواهدی از Acute rejection مشاهده شده است از این ۸۰ نمونه بیوپسی، ۱۰ نمونه BKV مثبت بودند (IHC) (جدول شماره ۵).

میانگین کراتینین در بیماران مورد مطالعه ۲/۶mg/dl با انحراف معیار ۱/۶ بوده است (۰/۶-۱۰/۶ mg/dl).

ریسک بیماری ناشی از BKV با افزایش داروهای ایمنوسا پرسو در گیرندگان پیوند افزایش می‌یابد و نیز میزان رد پیوند با نفروپاتی ناشی از BKV در ارتباط می‌باشد.

تعدادی از موارد رد پیوند با میزان عفونت BKV ارتباط دارد که ممکن است به علت فعال شدن مجدد عفونت پنهان به علت مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی بوده است.

### Diagnosis

تشخیص قطعی BKVN نیاز به بیوپسی از کلیه پیوندی دارد. یافته‌های هیستوپاتولوژیک BKN اغلب به غلط مانند rejection تفسیر می‌شود. وجود انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای بازوفیلیک و امفوفیلیک داخل توبول‌ها و اپیتلیوم جداری کپسول Bowman به افتراق بیماری BKV از rejection کمک می‌کند. استفاده از روش‌های ایمونوهیستوکیمستری و PCR یا میکروسکوپ الکترونی در نمونه بیوپسی پیوندی این دو را از هم افتراق می‌دهد. روش غیرتهجمی دیگر برای تشخیص عفونت BKV شامل سیتولوژی ادرار و انجام PCR خون و ادرار و بافت می‌باشد.

یافتن بیشتر از ۱۰ decoy cells در Hpf در ادرار نشان دهنده آلودگی کلیه پیوندی با BKV است استفاده از PCR پلاسما برای BKV DNA نشان داده است که این روش دارای حساسیت بالا و ویژگی متوسطی جهت تشخیص بیماری BKV دارد. در طی مطالعات انجام شده مشخص شده است که load بالای ویروسی در ادرار و خون با میزان گسترش بالینی بیماری ارتباط دارد.

تمام نمونه‌های بیوپسی کلیه پیوندی با تشخیص احتمالی رد حاد پیوند از سپتامبر ۱۹۹۹ تا فوریه ۲۰۰۶ که زمان مطالعه بود مورد بررسی قرار گرفت و توسط میکروسکوپ نوری از نظر یافته‌های پاتولوژی نفروپاتی و ویروس BK ارزیابی گردید و نیز به روش ایمونوهیستوکیمستری با استفاده از monoclonal Anti large T Ag Antibody بررسی انجام شد. و به این دو روش شیوع نفروپاتی با BK و ویروس در نمونه‌های پاتولوژی مشخص گردید با مراجعه به پرونده‌های بایگانی بیماران بیوپسی شده اطلاعات لازم در پرسشنامه‌های مربوط وارد شده و سپس آنالیز شدند. اطلاعات پس از جمع‌آوری وارد رایانه شده و

جدول شماره (۱): بررسی ارتباط بین فاصله زمانی پیوند تا بیوپسی کلیه با مثبت شدن BKV در بیماران مورد مطالعه

انحراف معیار	میانگین فاصله زمانی	فراوانی	
۲۹/۳۹	۱۷/۲۳	۲۱	بیماران BKV +
۱۲/۶۷	۱۳/۱	۱۳۹	بیماران BKV -

P= 0.68

براساس نتایج جدول فوق ارتباط معنی‌داری بین فاصله زمانی پیوند تا بیوپسی کلیه با مثبت شدن BKV وجود ندارد.

**جدول شماره (۲):** بررسی ارتباط بین نوع رژیم دارویی با مثبت شدن BKV در بیماران مورد مطالعه

BKV -		BKV +		
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۸۶/۶	۱۰۳	۱۳/۴	۱۶	Prednisolon + CSA+ MMF
۸۷/۸	۳۶	۱۲/۲	۵	آزتیوپرین + CSA + Pred
۸۶/۹	۱۳۹	۱۳/۱	۲۱	جمع

P= 0.83

براساس نتایج جدول فوق ارتباط معنی‌داری بین رژیم دارویی و مثبت شدن BKV وجود ندارد.

**جدول شماره (۳):** بررسی ارتباط بین دریافت ALG با مثبت شدن BKV در بیماران مورد مطالعه

BKV -		BKV +		
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۹۳/۴	۷۱	۶/۶	۵	ALG
۸۱	۶۸	۱۹	۱۶	Non ALG
۸۶/۹	۱۳۹	۱۳/۱	۲۱	جمع

P= 0.02

براساس نتایج جدول فوق ارتباط معنی‌داری بین دریافت ALG و مثبت شدن BKV وجود دارد.

**جدول شماره (۴):** بررسی ارتباط بین مثبت شدن BK و ویروس با ESRD در جمعیت مورد مطالعه

Non ESRD		ESRD		
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۴۲/۹	۹	۵۷/۱	۱۲	BVK+
۸۷/۸	۱۲۲	۱۲/۲	۱۷	BVK-
۸۱/۹	۱۳۱	۱۸/۱	۲۹	جمع

P = 0.005

براساس نتایج جدول فوق رابطه معنی‌داری بین BKV مثبت شدن با ESRD وجود دارد.

**جدول شماره (۵):** بررسی ارتباط بین مثبت شدن BK و ویروس با ESRD بیمارانی که در لام‌های پاتولوژی‌شان شواهد Acute rejection

داشتند.

دچار ESRD نشدند		دچار ESRD شدند		
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۶۰	۶	۴۰	۴	BVK+
۹۱/۴	۶۴	۸/۶	۶	BVK-
۸۷/۵	۷۰	۱۲/۵	۱۰	جمع

P = 0.005

براساس نتایج جدول فوق رابطه معنی‌داری بین BKV مثبت شدن با ESRD در بیمارانی که شواهد Acute rejection داشتند، وجود دارد.

## بحث

در بررسی میکروسکوپ نوری حدود ۵۰٪ (در ۸۰ لام) شواهد Acute rejection وجود داشته است ممکن است در تعدادی از بیماران علائم موجود در میکروسکوپ نوری به علت BKV بوده که به صورت Acute rejection گزارش شده باشد.

ما از آنتی‌بادی مونوکلنال بر علیه large T antigen برای ایمنو‌هیستو‌کمیستری استفاده کردیم که اختصاصی BKV است و برخلاف Anti SV 40 Ab واکنش متقاطع با ویروس‌های SV40 و JC ندارد. عفونت با ویروس JC در کلیه‌های پیوندی گزارش شده است، (۱۹) JC ویروس را حتی به روش میکروسکوپ الکترونی نمی‌توان از Bk ویروس افتراق داد. که در اغلب مطالعات قبلی که با anti SV40 Ab صورت گرفته است عوامل مخدوش گر مهمی محسوب می‌شوند.

نتیجه‌هایی این مطالعه شیوع بالای از عفونت با BKV را در نمونه‌های بیوپسی کلیه پیوندی نشان می‌دهد. این عفونت اغلب همراه تغییرات بافتی Acute Rejection بوده است و اگر از ایمنو‌هیستو‌کمیستری استفاده نشود قابل افتراق از AR نمی‌باشد. ارزیابی شیوع بالای آلودگی در نمونه‌ها می‌توان به عوامل محیطی، ژنتیک - تغذیه نامناسب، و نیز انجام بیوپسی در کلیه‌هایی که به درمان اولیه ضد رد حاد پیوند پاسخ نداده‌اند اشاره کرد مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌شود.

نفروپاتی در اثر ویروس BK اولین بار در سال ۱۹۹۵ گزارش شد (۷). در گزارش‌های کشورهای غربی شیوع آن بین ۵-۲ درصد در کلیه‌های پیوندی است (۶-۵) بالاترین آمار گزارش شده از یک مطالعه در هند که ۹۳٪ اعلام شده بود (۱۱) هم‌چنین در مطالعه ما از آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر خلاف سایر مطالعات که از آنتی‌بادی‌های غیراختصاصی که احتمال cross reaction با سایر ویروس‌ها را داشتند، استفاده شده بود. اما تاکنون گزارشی در این زمینه از ایران وجود ندارد.

در این مطالعه در بین ۱۶۰ نمونه بیوپسی ۲۱ نمونه یعنی حدود ۱۳/۱٪ با ایمنو‌هیستو‌کمیستری از نظر BK مثبت بودند که به نحو چشمگیری از آمارهای کشورهای غربی بالاتر است استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو جدید از قبیل تاکرولیموس و مایکوفنلات موفتیل از عوامل تاثیرگذار بر افزایش شیوع نفروپاتی با BK ویروس می‌باشند (۸) استفاده از مایکوفنلات موفتیل در BK ۷۴/۴٪ از بیماران می‌تواند دلیلی بر شیوع زیاد نفروپاتی BK ویروس در بیماران ما باشد. در مطالعه ما زمان متوسط بروز نفروپاتی BK ۲۳/۱۷ ماه بود. نفروپاتی BK به‌طور معمول در سال اول بعد از پیوند به‌طور متوسط در ماه ۹-۱۰ بعد از پیوند رخ می‌دهد. در مطالعه ما فاصله بروز BKN از زمان پیوند بیشتر بود.

## References:

1. Bratt G, Hammarin AL, Grandien M, Hedquist BG, Nennesmo I, Sundelin B. BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS. AIDS 1999; 13:1071.
2. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Human polyomavirus associated interstitial nephritis in the allograft kidney. Transplantation J 1999; 67:103
3. Gardner SD, Mackenzie EFD, Smith C, Porter, AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. J Clin Pathol 1984; 37:578.
4. Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimi AB, Colvin RB, Fishman JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. Transplant J 2001; 72:1587-92.
5. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. Ann Intern Med 1980;92:373-8.
6. Binet I, Nিকেleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation J 1999; 67:918-22.
7. Haririan A, Ramos ER, Drachenberg CB, Weir MR, Klassen DK. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient. Transplantation J 2002; 73:1350-3.
8. Nিকেleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK virus nephropathy in renal

- transplant - tubular necrosis, MHC - class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:324.
9. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation J* 2005; 79:1277.
10. Purighalla R, Shapiro R, McCanley Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 67.
11. Sachdeva MS, Nada R, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India. *Transplantation J* 2004; 77: 429-31.
12. Vilchezl RA, Butel JS, Kusne S. Polyoma viruses in solid-organ transplant recipients. *Transplantation J* 2002; 74: 579.