



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Efectos indirectos de la infección por citomegalovirus

Juan José Castón Osorio<sup>a,\*</sup> y Felipe Zurbano Goñi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup>Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Citomegalovirus  
Efectos indirectos  
Rechazo  
Trasplante  
Inmunosupresión  
Infección

A pesar de la mejora en las estrategias de prevención, el citomegalovirus (CMV) continúa siendo el principal causante de infección en los pacientes trasplantados de órgano sólido. En estos pacientes, además de efectos directos, como el síndrome viral o la enfermedad invasiva de órgano, el CMV puede ocasionar efectos indirectos que resultan de la interacción del virus con el sistema inmune del huésped. Esta interacción puede desembocar en un mayor grado de inmunosupresión, con el consiguiente aumento de infecciones oportunistas, en un mayor riesgo de malignidad (enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr) y en un mayor riesgo de disfunción del injerto. Aunque en la actualidad no puede establecerse una relación directa de causalidad entre el CMV y la mayoría de los efectos indirectos descritos, numerosos estudios experimentales y clínicos han evidenciado una asociación entre la aparición de estos efectos y el CMV. Además, se ha evidenciado la disminución del riesgo de alguno de estos efectos, como la aparición de infecciones oportunistas, con la instauración de pautas de profilaxis frente al virus.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Indirect effects of cytomegalovirus infection

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Cytomegalovirus  
Indirect effects  
Rejection  
Transplant  
Immunosuppression  
Infection

Despite improvements in prevention strategies, cytomegalovirus (CMV) continues to be the main cause of infection in solid organ transplant recipients. In these patients, in addition to direct effects, such as viral syndrome or invasive organ disease, CMV can cause indirect effects resulting from the interaction of the virus with the host's immune system. This interaction may increase immunosuppression, with a consequent rise in opportunistic infections and the risk of malignancies (Epstein-Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disease) and graft dysfunction. Currently, a direct causal relation between CMV and most of the indirect effects described cannot be established. However, numerous experimental and clinical studies have found an association between the development of these effects and CMV. Moreover, some of these effects, such as the development of opportunistic infections, have been reduced by CMV prophylaxis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN perteneciente a la familia Herpesviridae. Este virus, habitualmente, se adquiere durante la infancia o la adolescencia a través de las secreciones de individuos infectados. En individuos inmunocompetentes la primoinfección suele ser asintomática en la mayoría de ocasiones, permaneciendo posteriormente el virus en estado latente en las células de la serie mieloide. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, como los

trasplantados de órgano sólido, el CMV puede ocasionar efectos directos o enfermedad por CMV, relacionados con la presencia de una elevada replicación viral, o bien efectos indirectos, los cuales resultan de la interacción del CMV con el sistema inmune del huésped. Estos efectos indirectos, a diferencia de la enfermedad por CMV, se relacionan más probablemente con la presencia de replicación viral de bajo nivel durante períodos prolongados.

### Factores patogénicos implicados en los efectos indirectos

En los pacientes trasplantados se han descrito varios factores patogénicos para explicar la relación del CMV con la aparición de efectos indirectos. Uno de estos factores consiste en la capacidad del vi-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoco2005@yahoo.es (J.J. Castón Osorio).

**Tabla 1**  
Efectos inmunosupresores de la infección por citomegalovirus (CMV)

Mecanismo de acción	Efecto inmunosupresor	Referencias
Inhibición expresión moléculas HLA clases I y II	Dificultad de reconocimiento por linfocitos T-CD8+	1,2
Codificación de proteínas que inhiben presentación	Limitación en activación de respuesta específica de células T frente al CMV	3
Limitación de la capacidad de secreción de IL-2 e ITF- $\gamma$	Debilidad actividad antígeno-específica y actividad citotóxica de células T	5
Estímulo expresión receptores Fc	Eludir la unión con las inmunoglobulinas y complemento a las células infectadas	7
Expresión de proteínas codificadas en la región UL del genoma del CMV	Protección contra actividad de células <i>natural killer</i>	8-11
Síntesis factor inhibidor migración macrófagos. Ruptura citoesqueleto macrófagos	Limitación de migración macrófagos a áreas de inflamación	12

HLA: antígeno leucocitario humano; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

rus para producir una actividad inmunosupresora sobre el huésped (tabla 1), la cual se produce como consecuencia de los mecanismos empleados por el CMV para eludir la respuesta inmune y facilitar su permanencia en estado latente en las células del huésped.

Entre estos mecanismos se encuentra una inhibición de la expresión de moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y clase II sobre las células T y las células presentadoras de antígeno, lo que produce una interferencia en la presentación del antígeno por las células infectadas y, por tanto, evitando su reconocimiento por los linfocitos T-CD8<sup>+</sup><sup>1,2</sup>.

Además de reducir la expresión HLA, el CMV codifica varias proteínas que inhiben la presentación de péptidos por las células presentadoras de antígeno, limitando, por lo tanto, la activación de la respuesta específica de células T frente al CMV<sup>3</sup>. De la misma forma, en estudios in vitro se ha evidenciado cómo el CMV puede producir directamente una inhibición de la proliferación de células T activadas<sup>4</sup>, así como incrementar su apoptosis (mediante la expresión del receptor de muerte celular programada, PD-1) y reducir la capacidad para la secreción de interleucina-2 e interferón-gamma<sup>5</sup>.

Igualmente, el CMV puede ejercer un efecto inmunosupresor sobre el huésped mediante el estímulo de la expresión de receptores Fc sobre la superficie de las células infectadas<sup>6</sup>. Ello permitiría a estas células eludir la unión con las inmunoglobulinas así como la unión al sistema del complemento<sup>7</sup>.

Por otro lado, el CMV ha desarrollado mecanismos de escape frente a la acción de las células *natural killer* (NK), las cuales juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria del huésped frente al CMV. Entre estos mecanismos se encuentra la expresión de proteínas codificadas en la región UL del genoma del virus, como la UL16 o la UL141<sup>8,9</sup>, las cuales interfieren en la expresión de las células NK. Otras proteínas virales como la UL18 y la UL40<sup>10,11</sup> pueden igualmente inducir la activación de receptores NK que inhiben su función citotóxica.

Finalmente, la infección por CMV favorece la desestructuración del citoesqueleto de los macrófagos y estimula la secreción del factor inhibidor de la migración de macrófagos, lo cual dificulta la circulación de macrófagos empeorando la respuesta inmunitaria innata<sup>12</sup>.

En contraste con estos efectos inmunosupresores, otros efectos indirectos como el rechazo del injerto se podrían explicar por una actividad inmunoactivadora del virus sobre el huésped. Ello podría explicarse porque la replicación del CMV estimularía la síntesis de receptores de inmunoglobulinas y moléculas de adhesión así como glucoproteínas similares a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. En esta situación, además, se favorece la producción de citocinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I en las células endoteliales del injerto<sup>13</sup>. Toda esta cascada inflamatoria posibilitaría la activación del sistema inmune del huésped facilitando, por tanto, la aparición de rechazo del injerto.

Sin embargo, a pesar de que la relación entre rechazo del injerto y replicación del CMV puede apoyarse en estos datos experimentales y en los resultados de algunos estudios clínicos, en la actualidad no

disponemos de pruebas definitivas que demuestren una relación causal entre ambas situaciones.

### Efectos indirectos generales

La infección por CMV se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en diversos tipos de trasplante (tabla 2). Entre estas infecciones se encuentran la aspergilosis invasiva<sup>14,15</sup>, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*<sup>16</sup> y las infecciones por *Nocardia* spp.<sup>16,17</sup>. Este mayor riesgo podría explicarse por los distintos mecanismos empleados por el virus para eludir la respuesta inmune del huésped y que, finalmente, desembocan en un estado de mayor inmunosupresión. La asociación entre el CMV y el mayor riesgo de estas infecciones se apoya también en el hecho de que se ha evidenciado una disminución de este riesgo con la instauración de pautas de profilaxis frente al virus<sup>14-19</sup>.

Por otro lado, el CMV se ha relacionado con mayor riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante relacionada con el virus de Epstein-Barr, aunque la evidencia disponible a este respecto procede fundamentalmente de estudios retrospectivos<sup>20</sup>.

Además, a pesar de que el diseño de los estudios no permite establecer una relación de causalidad, el CMV se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante, fundamentalmente en el trasplante renal<sup>21-23</sup>, aunque también hay estudios que han evidenciado esta asociación en el trasplante cardíaco<sup>24</sup>. Por el contrario, en otros tipos de trasplante, como el trasplante hepático, no se ha encontrado esta asociación<sup>25</sup>.

Finalmente, la replicación del CMV se ha asociado en un estudio transversal a la aparición de inmunosenescencia mediante la proliferación de linfocitos CD8 específicos CD27/28<sup>26</sup>, aunque estos resultados deberán ser confirmados en estudios prospectivos.

### Efectos indirectos del CMV en relación con el órgano trasplantado

La relación entre el CMV y los efectos indirectos sobre el órgano trasplantado está basada en estudios realizados en diferentes épocas, con distinta metodología y que incluyen a pacientes que reciben distintos esquemas de profilaxis. Por todo ello resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre el CMV y la aparición de estos efectos indirectos.

#### Trasplante renal

##### Rechazo agudo

En receptores de trasplante renal, los resultados procedentes de estudios observacionales han relacionado tanto a la viremia asintomática como a la enfermedad por CMV con un mayor riesgo de rechazo agudo del injerto. Mc Laughlin et al<sup>27</sup> evidenciaron un aumento del riesgo de rechazo agudo en los casos de serodiscordancia

**Tabla 2**  
Efectos indirectos de la infección por citomegalovirus (CMV) descritos de forma general y para cada trasplante

Pulmonar	Renal	Hepático	Cardíaco	Generales
Bronquiolitis obliterante	Rechazo agudo	Rechazo crónico	Vasculopatía postrasplante	Infecciones bacterianas
	Nefropatía crónica injerto	Recurrencia acelerada VHC		Infecciones fúngicas
	Episodios cardiovasculares	Trombosis arteria hepática		
ELPT				Inmunosenescencia
				Diabetes mellitus

ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; VHC: virus de la hepatitis C.

donante/receptor frente al CMV (D+/R-). Además, Lowance<sup>28</sup> encontró una reducción de la incidencia o retraso en la aparición de enfermedad CMV por la profilaxis y, además, una disminución de la tasa de rechazo agudo.

Por otro lado, en otro estudio diseñado por Sagedal<sup>29</sup> y nombrado por otros autores<sup>30,31</sup> se evidenció que tanto la infección como la enfermedad fueron factores de riesgo independientes de rechazo agudo y que, además, la enfermedad por CMV fue un factor de riesgo de rechazo agudo tubulointerstitial. Opelz<sup>31</sup>, en un estudio internacional sobre la profilaxis CMV, objetivó que los pacientes que habían recibido profilaxis requerían menos tratamiento de rechazo comparado con los que no habían recibido profilaxis, lo que sugiere un efecto protector de la profilaxis sobre el rechazo agudo.

Por otra parte, se ha investigado la relación cronológica de la infección/enfermedad por CMV y el rechazo agudo del injerto. En este sentido, Sagedal<sup>29</sup> objetivó una relación cronológica entre infección/enfermedad por CMV y rechazo agudo clínico o confirmado, lo cual no ha sido confirmado en otros estudios<sup>30,32</sup>. Nett et al<sup>32</sup>, en un estudio sobre el impacto de la enfermedad por CMV en el rechazo agudo y la pérdida del injerto, evidenciaron cómo únicamente el 6,6% de los pacientes desarrolló rechazo seguido de enfermedad por CMV. Igualmente, en un estudio multicéntrico<sup>33</sup> y en otro reciente estudio internacional<sup>34</sup> sobre la profilaxis con valganciclovir durante 200 días frente a 100 días se objetiva cómo la mayoría de los episodios de rechazo agudo apareció antes del desarrollo de la enfermedad o de la viremia.

### Disfunción crónica del injerto

El principal obstáculo del éxito del trasplante de cualquier órgano es el rechazo crónico o fallo del injerto, en cuyo desarrollo el CMV podría estar implicado<sup>35</sup>, aunque los resultados de los estudios resultan contradictorios. En el análisis de Opelz<sup>31</sup> sobre un registro internacional de 36.282 trasplantes, se muestra el efecto beneficioso de la profilaxis en la sobrevida del injerto funcionante y la sobrevida del paciente.

Solez<sup>36</sup>, en un ensayo que compara tacrolimus frente a ciclosporina en trasplante renal e incluye los hallazgos histopatológicos de biopsias, describe que la nefropatía crónica del injerto se asocia significativamente con infección por CMV durante el primer año. Nett<sup>32</sup> señala que tanto el rechazo agudo previo como la enfermedad CMV son factores de riesgo de pérdida del injerto. Humar<sup>34</sup> no encuentra diferencias en las tasas de pérdida de injertos, comparando 100 días de profilaxis (1,8%) frente a 200 días (1,9%).

### Relación CMV-enfermedad vascular

Al CMV se le ha relacionado con la aparición de arteriosclerosis y enfermedad coronaria, sobre todo en trasplante cardíaco; sin embargo, también se ha relacionado con complicaciones cardiovasculares en trasplante renal.

Humar<sup>34</sup>, en un estudio con 1.859 trasplantados renales, de los que 377 pacientes desarrollaron alguna complicación cardíaca postrasplante, los factores de riesgo encontrados fueron edad mayor de 50 años, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca previa y enfermedad CMV. Kalil<sup>37</sup> realizó un estudio que incluyó 2.398 pacientes, 50 (2,9%) de los cuales fallecieron por causas cardiovasculares, siendo el 94% de ellos seropositivos frente a CMV. En este estudio se obtuvo una diferencia significativa entre el porcentaje de seropositividad de los fallecidos por causa cardiovascular y los fallecidos por otras causas.

### Trasplante cardíaco

En este tipo de trasplante se ha relacionado al CMV con un mayor riesgo de vasculopatía del injerto. Los datos que apoyan esta asociación proceden, en su mayoría, de estudios que comparan diferentes estrategias de profilaxis, evidenciándose mayor riesgo en pacientes que no recibieron profilaxis o que recibieron terapia anticipada, frente a los que recibieron profilaxis universal. Potena<sup>38</sup>, en un estudio prospectivo realizado en 66 pacientes, encontró una menor incidencia de rechazo agudo y un retraso en su aparición en el grupo que recibió profilaxis agresiva, existiendo además una menor progresión de la enfermedad cardiovascular del injerto valorada como pérdida de luz de arterias coronarias. Valentine<sup>39</sup>, en un análisis *post hoc* de un estudio controlado, aleatorizado con placebo sobre la eficacia de la profilaxis con ganciclovir, evidenció una reducción en la incidencia de coronariopatía respecto a los pacientes que no recibían dicha profilaxis.

Tu et al<sup>40</sup>, en un estudio que incluyó 39 trasplantados cardíacos, valoró la respuesta celular T específica, CD4+ y CD8+ y su relación con la carga viral, rechazo de injerto y arteriopatía. En dicho estudio se objetivó cómo una respuesta precoz CD4+ se asoció significativamente con un retraso en la aparición de rechazo agudo y arteriopatía coronaria. Ello sugiere que una respuesta inmune celular específica CD4+ precoz y elevada se asocia con una limitación de la replicación viral y es protectora contra el rechazo agudo y la arteriopatía del injerto.

Por el contrario, Zackliczynski<sup>41</sup>, en un estudio retrospectivo caso-control donde se incluyeron 58 pacientes seropositivos frente a CMV emparejados con 58 pacientes seronegativos, no encontró diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo ni en la de microvasculopatía.

### Trasplante hepático

La infección por CMV se ha relacionado con rechazo crónico del injerto en pacientes trasplantados hepáticos, aunque el papel etiológico del virus sobre el rechazo se encuentra aún por determinar. En un estudio multicéntrico realizado por Opelz<sup>31</sup> y que incluyó diferentes tipos de trasplante se evidenció cómo en el trasplante hepático no se encontró relación entre supervivencia del injerto con la serología frente a CMV ni la profilaxis CMV en D+/R-.

Sin embargo, otros estudios han documentado una disminución del riesgo de rechazo agudo con el uso de profilaxis antiviral<sup>42</sup>, equiparándolo al riesgo de pacientes sin infección CMV<sup>43,44</sup>.

Por otro lado, la reactivación del CMV se ha asociado con una mayor progresión de la hepatopatía por el virus de la hepatitis C, con mayor riesgo de fibrosis y disfunción hepática<sup>45</sup>.

### Trasplante pulmonar

En el trasplante pulmonar<sup>46</sup>, la intensa inmunosupresión inicial conlleva un mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV que en otros órganos, con incidencias de hasta el 75-80% de los pacientes trasplantados<sup>47</sup>.

Westall<sup>48</sup>, en un estudio en el que se monitorizaron los títulos de ADNemia del CMV durante 6 meses en 23 trasplantados de pulmón, detectó ADN de CMV en 15 pacientes, diagnosticándose 12 (80%) de ellos de neumonitis. Además, se evidenciaron 8 episodios de rechazo agudo, presentándose neumonitis en 4 (50%) de ellos. Todos los pacientes que desarrollaron síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) presentaron ADNemia, asociándose esta variable con el desarrollo de SBO en el análisis multivariante.

Opelz<sup>31</sup>, en un estudio multicéntrico sobre profilaxis, evidenció que la supervivencia a los 3 años mejoró en los pacientes D+R- que recibieron profilaxis frente a los que no la recibieron.

Además del impacto sobre los resultados del trasplante a largo plazo, el CMV se ha implicado también como factor de riesgo de rechazo agudo y SBO en el trasplante pulmonar<sup>49</sup>.

Por el contrario, en un análisis realizado por Russo et al<sup>50</sup>, basado en el estado serológico de donante y receptor, no se evidenciaron diferencias en la supervivencia, tasas de rechazo agudo ni SBO respecto al estado serológico durante el período 2000-2004.

Respecto al papel de la profilaxis frente al CMV en el trasplante pulmonar, se han comunicado resultados contradictorios. Valentin<sup>51</sup>, en un estudio sobre la profilaxis indefinida con ganciclovir, evidenció que esta profilaxis fue capaz de eliminar la neumonitis por CMV. Ello contrasta con el estudio de Westall<sup>48</sup>, donde la profilaxis frente a CMV no influyó en el período libre de SBO ni en la supervivencia de los pacientes.

En otro estudio realizado por Solidoro<sup>52</sup> sobre los efectos de la profilaxis combinada (antiviral más inmunoglobulina específica frente a CMV), no se encontró una reducción significativa de neumonitis ni SBO con el tratamiento combinado, y sí en el rechazo agudo y en la bronquitis-bronquiolitis linfocitaria.

Por el contrario, Ruttman<sup>53</sup>, en un estudio con 68 receptores consecutivos de trasplante pulmonar, evidenció cómo el tratamiento combinado mejoró la supervivencia a 1 y 3 años, disminuyó la incidencia de neumonitis y de SBO, sin que se encontraran diferencias significativas en el porcentaje de pacientes libres de rechazo a 1 y 3 años.

Un estudio retrospectivo de Chmiel<sup>54</sup> con 96 trasplantados pulmonares que recibieron profilaxis prolongada y se compararon con un registro histórico de únicamente 8 pacientes y con datos de la bibliografía mostró cómo la profilaxis disminuyó significativamente la enfermedad por CMV, la incidencia acumulada de pacientes con pérdida de injerto por SBO o muerte y mejoró la tasa de supervivencia a 3 años.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Reyrburn HT, Mandelboim O, Vales-Gómez M, Davis DM, Pazmany L, Strominger JL. The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells. *Nature*. 1997;386:514-7.
2. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:831-44.
3. Ahn K, Angulo A, Ghazal P, Peterson PA, Yang Y, Fruh K. Human cytomegalovirus inhibits antigen presentation by a sequential multistep process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:10990-5.
4. Schrier RD, Rice GP, Oldstone MB. Suppression of natural killer cell activity and T cell proliferation by fresh isolates of human cytomegalovirus. *J Infect Dis*. 1986;153:1084-91.
5. Sester U, Presser D, Dirks J, Gartner BC, Kohler H, Sester M. PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus-specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy. *Am J Transplant*. 2008;8:1486-97.
6. Rahman AA, Teschner M, Sethi KK, Brandis H. Appearance of IgG (Fc) receptor(s) on cultured human fibroblasts infected with human cytomegalovirus. *J Immunol*. 1976;117:253-8.
7. Spiller OB, Hanna SM, Devine DV, Tufaro F. Neutralization of cytomegalovirus virions: the role of complement. *J Infect Dis*. 1997;176:339-47.
8. Welte SA, Sinzger C, Lutz SZ, Singh-Jasuja H, Sampaio KL, Eknigk U, et al. Selective intracellular retention of virally induced NKG2D ligands by the human cytomegalovirus UL16 glycoprotein. *Eur J Immunol*. 2003;33:194-203.
9. Tomasec P, Wang EC, Davison AJ, Vojtesek B, Armstrong M, Griffin C, et al. Downregulation of natural killer cell-activating ligand CD155 by human cytomegalovirus UL141. *Nat Immunol*. 2005;6:181-8.
10. Chapman TL, Heikeman AP, Bjorkman PJ. The inhibitory receptor LIR-1 uses a common binding interaction to recognize class I MHC molecules and the viral homolog UL18. *Immunity*. 1999;11:603-13.
11. Wang EC, McSharry B, Retiere C, Tomasec P, Williams S, Borysiewicz LK, et al. UL40-mediated NK evasion during productive infection with human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:7570-5.
12. Frascaroli G, Varani S, Blankenhorn N, Pretsch R, Bacher M, Leng L, et al. Human cytomegalovirus paralyzes macrophage motility through down-regulation of chemokine receptors, reorganization of the cytoskeleton, and release of macrophage migration inhibitory factor. *J Immunol*. 2009;182:477-88.
13. Walker JD, Maier CL, Pober JS. Cytomegalovirus-infected human endothelial cells can stimulate allogeneic CD4+ memory T cells by releasing antigenic exosomes. *J Immunol*. 2009;182:1548-59.
14. Gavaldá J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumbrales C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.
15. Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, De Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8:1065-70.
16. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, Del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2003;5:84-93.
17. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1307-14.
18. Falagas ME, Snyderman DR, George MJ, Werner B, Ruthazer R, Griffith J, et al. Incidence and predictors of cytomegalovirus pneumonia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Transplantation*. 1996;61:1716-20.
19. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. *Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland*. *Am J Med*. 1997;103:106-13.
20. Manez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997;176:1462-7.
21. Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004;47:1550-6.
22. Hjelmestaeth J, Jenssen T, Hagen M, Egeland T, Hartmann A. Determinants of insulin secretion after renal transplantation. *Metabolism*. 2003;52:573-8.
23. Hjelmestaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care*. 2001;24:2121-6.
24. Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 Dec 22 [Epub ahead of print].
25. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 2010;89:1134-40.
26. Cantisan S, Torre-Cisneros J, Lara R, Rodríguez-Benot A, Santos F, Gutiérrez-Aroca J, et al. Age-dependent association between low frequency of CD27/CD28 expression on pp65 CD8+ T cells and cytomegalovirus replication after transplantation. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:1429-38.
27. Mc Laughlin K, Wu C, Fick G, Muirhead M, Hollomy D, Jevnikar A. Cytomegalovirus seromismatching increases the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2002;74:813-6.
28. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340:1462-70.
29. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degre M, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2002;2:850-6.

30. Pescovitz MD. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2006;**82**:54.
31. Opelz G, Dohler B, Ruhlenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;**4**:928-36.
32. Nett PC, Heisey DM, Fernández LA, Sollinger HW, Pirsch JD. Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;**78**:1036-41.
33. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of 200 days valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;**4**:611.
34. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Pirsch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;**10**:1228-37.
35. Streblo DN, Orloff SL, Nelson LA. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. *Curr Opin Immunol.* 2007;**19**:577-82.
36. Solez K, Vincenti F, Filo R. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a u.s. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the fk506 kidney transplant study group. *Transplantation.* 1998;**66**:1736.
37. Kalil RSN, Hudson SL, Gaston RS. Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: a role for cytomegalovirus? *Am J Transplant.* 2003;**3**:79.
38. Potena L, Holweg CTJ, Chin C, Luikart H, Weisshaar D, Narasimban D, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 2006;**82**:398-405.
39. Valentine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized placebo-controlled study. *Circulation.* 1999;**100**:61-6.
40. Tu W, Potena L, Stepick-Biek P, Liu L, Dionis KY, Luikart H, et al. T Cell immunity to subclinical cytomegalovirus infection reduces cardiac allograft disease. *Circulation.* 2006;**114**:1608-15.
41. Zakliczynski M, Krynicka-Mazurek A, Konecka-Mrowka D, Nozynski J, Zeglen S, Przybylski R, et al. Cytomegalovirus infection does not accelerate microvasculopathy development in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;**41**:3219-21.
42. Slifkin M, Ruthazer R, Freeman R, Bloom J, Fitzmaurice J, Fairchild R, et al. Impact of Cytomegalovirus Prophylaxis on Rejection Following Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2005;**11**:1597-602.
43. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Gayowski T, Cacciarielli TV, et al. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae and mortality) in liver transplant recipients with the use of preemptive therapy for 13 years. *Transplantation.* 2005;**79**:1428-34.
44. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DG, Alexander GLM. An Association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation.* 2000;**69**:30.
45. Razonable RR, Burak KW, Van Crujisen H, Brown RA, Charlton MR, Smith TF, et al. The pathogenesis of hepatitis C virus is influenced by cytomegalovirus. *Clin Infect Dis.* 2002;**35**:974-81.
46. Shah PD, McDyer JF. Viral infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;**31**:243-54.
47. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;**338**:1741.
48. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Bronchiolitis obliterans syndrome and early human cytomegalovirus DNAemia dynamics after lung transplantation. *Transplantation.* 2003;**75**:2064-8.
49. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. BOS Update. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002;**21**:297-310.
50. Russo MJ, Sternberg DI, Hong KN, Sorabella RA, Moskowitz AJ, Gelinjs AC, et al. Postlung transplant survival is equivalent regardless of cytomegalovirus match status. *Ann Thorac Surg.* 2007;**84**:1129-35.
51. Valentine VG, Weill D, Gupta MR, Raper B, Laplace SG, Lombard GA, et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;**27**:875-81.
52. Solidoro P, Libertucci D, Delsedime L, Ruffini E, Bosco M, Costa C, et al. Combined cytomegalovirus prophylaxis in lung transplantation: effects on acute rejection, lymphocytic bronchitis/bronchiolitis, and herpesvirus infections. *Transplant Proc.* 2008;**40**:2013-4.
53. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Hofer D, Hangler HB, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcomes and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation.* 2006;**81**:1415-20.
54. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W, et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;**46**:831-9.