

CISTITIS HEMORRÁGICA POR POLIOMAVIRUS BK Y JC EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: ASPECTOS CLÍNICOS Y MANEJO UROLÓGICO

J. GARCÍA LIGERO, B. MORA PERIS*, F. GARCÍA GARCÍA, J. NAVAS PASTOR, M. TOMÁS ROS, A. SEMPERE GUTIÉRREZ, J.L. RICO GALIANO, L.O. FONTANA COMPIANO

*Servicio de Urología. *Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Murcia.*

PALABRAS CLAVE:

Cistitis hemorrágica. Trasplante de médula ósea, Poliomavirus BK y JC. Infecciones urinarias virales.

KEY WORDS:

Haemorrhagic cystitis. Bone marrow transplantation. Polyomavirus BK and JC. Viral urinary tract infections

Actas Urol Esp. 26 (2): 104-110, 2002

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Dentro del diagnóstico diferencial de la hematuria en pacientes receptores de un trasplante de médula ósea (T.M.O.) debemos considerar la cistitis hemorrágica por poliomavirus BK y JC. Algunos han implicado al virus BK como el principal agente en su desarrollo. La viruria por BK también se ha asociado a estenosis ureteral en pacientes sometidos a trasplante renal. Las infecciones urinarias virales, excepcionales cuando existe integridad del sistema inmune, pueden aparecer con frecuencia en situaciones de inmunocompromiso.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 123 pacientes consecutivos sometidos a trasplante de médula ósea (1995-2000), analizando los casos en que se presentó cistitis hemorrágica con aislamiento de poliomavirus BK y JC en orina. Se estudian: características poblacionales, enfermedad de base, manifestaciones clínicas y radiológicas, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas. Realizamos una revisión de los principales aspectos de estos "desconocidos huéspedes del aparato urinario".

RESULTADOS: Se presentó cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus en 7 casos (5,7% de los TMO), 6 por BK y 1 por JC. Corresponden a 3 varones y 4 mujeres, con una edad media de 29 años (14-45). Todos los pacientes con urocultivos bacteriológicos, micóticos y parasitológicos negativos. Presentación clínica como hematuria macroscópica en todos los casos (aparición entre los días +30 y +132 post-trasplante), cuya duración osciló entre 3 y 30 días. En 6 casos existían criterios de Enfermedad de Injerto Contra Huésped. Ecográficamente, en 5 pacientes se evidenció un engrosamiento difuso de la pared vesical. En todos se instauró tratamiento mediante hiperhidratación, sondaje vesical y extracción de coágulos, lavado endovesical continuo, alcalinización urinaria y antivirales sistémicos. No fueron necesarias actuaciones más agresivas. Como complicación, un caso de insuficiencia renal leve, reversible.

COMENTARIOS: La cistitis hemorrágica por poliomavirus es una entidad que considerar en pacientes que han recibido un T.M.O., debiendo realizar diagnóstico diferencial ante toda hematuria que se presente en estos casos. Es necesario un adecuado manejo urológico de la hematuria, que puede llegar a comprometer la vida del paciente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Differential diagnosis of hematuria after bone marrow transplantation (B.M.T.) may include polyomavirus (BK and JC)-associated haemorrhagic cystitis. Many reports have implied BK virus as the major pathogen in the development of haemorrhagic cystitis after BMT. BK viruria is also associated with ureteric stenosis in renal allografts recipients. Viral urinary tract infections are uncommon in healthy individuals, but we can find them frequently in patients under immunosuppressive conditions.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of 123 consecutive B.M.T. recipients in the period from 1995 to 2000, evaluating those with polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis. We present patient's characteristics, primary disease, clinical features, diagnosis aspects and treatment of these "hidden hosts of urinary tract".

RESULTS: 7 patients (5.7% of B.M.T.) developed BK or JC virus-associated haemorrhagic cystitis; 3 men and 4 women; median patient age was 29 years (range 14 to 45 years). Bacterial, mycobacterial and parasitic urine cultures had negative results in all of them. The clinical course was characterized by a late onset of haemorrhagic cystitis (days +30 to +132 after BMT). All 7 patients developed macroscopic haematuria (duration 3 to 30 days). In 6 cases Graft Versus Host Disease (G.V.H.D.) criteria were found. Ultrasonographic studies revealed diffuse thickening of bladder wall in 5 patients. Hematuria was managed by hyperhydration, blood transfusions, transurethral catheter and evacuation of blood clots, continuous bladder irrigation, urine alkalization and antiviral therapy. No other more aggressive measures were required to stop the bleeding. Only 1 case of transient elevated creatinine.

CONCLUSIONS: Polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis must be considered in differential diagnosis of hematuria in bone marrow transplantation recipients. Urological management, according with the severity and duration of hematuria, is frequently required.

Los virus BK y JC son poliomavirus del ser humano. Su espectro clínico parece ser amplio, aunque en la mayoría de las ocasiones se trata de infecciones asintomáticas. La infección por este tipo de virus se adquiere durante la edad pediátrica y se mantiene de forma latente en el tejido renal. Se considera que hasta el 80% de la población ha tenido contacto con este agente, pudiéndose detectar eliminación urinaria asintomática en mujeres embarazadas y en diferentes estados de inmunosupresión.

Dentro del terreno urológico, esta viruria se ha asociado con estenosis ureteral en pacientes sometidos a trasplante renal y con cistitis hemorrágica en trasplantados de médula ósea. Aunque el seguimiento tanto de unos como de otros no es hecho de forma rutinaria por el urólogo, sí es cierto que tanto el abordaje multidisciplinar de los pacientes como la resolución de las complicaciones derivadas de estas infecciones, han hecho necesaria su actuación y el conocimiento del manejo de estos enfermos.

Presentamos 7 casos de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (T.M.O.) que en el seguimiento posterior desarrollan cuadros de cistitis hemorrágica por poliomavirus. Realizamos asimismo una revisión de los principales aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de estos “desconocidos huéspedes del aparato urinario”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de las historias clínicas de 123 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea durante el período 1995-2000, analizando los casos que presentaron cistitis hemorrágica con aislamiento de poliomavirus BK y JC en orina.

Se estudian las características de la población, antecedentes y enfermedad de base que motivó el T.M.O., manifestaciones clínicas y radiológicas del cuadro, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas empleadas.

RESULTADOS

En 7 casos se presentó cistitis hemorrágica asociada a excreción urinaria de poliomavirus (5,7% de los T.M.O.). En 6 casos el virus aislado fue BK y 1 caso de JC. Dos casos de cultivos polimicrobianos a BK y citomegalovirus. En todos los pacientes se habían realizado urocultivos bacteriológicos, micóticos y parasitológicos con resultados negativos.

Corresponden a 3 varones y 4 mujeres, con una edad media de 29,3 años (rango: 14-45 años; mediana 34).

La enfermedad de base que había condicionado el trasplante fue leucemia mieloblástica aguda M4 (LMA-M4) en 3 casos y leucemia mieloblástica crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda pre-B (LLA pre-B), linfoma no Hodgkin y aplasia medular en 1 caso cada una de ellas. Todos los pacientes tenían antecedentes de regímenes quimioterápicos de acondicionamiento que incluían Ciclofosfamida.

La presentación clínica fue la hematuria macroscópica en todos los casos, estando en uno de ellos asociado un intenso síndrome irritativo miccional. Esta hematuria apareció entre los días +30 y +132 post-trasplante (mediana: día + 63), y su duración osciló entre 3 y 30 días. En 6 de los 7 casos existían criterios clínicos de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (E.I.C.H.).

El patrón ecográfico encontrado con mayor frecuencia fue un engrosamiento difuso de la pared vesical (tipo II) en 5 casos, no evidenciándose alteraciones ecográficas vesicales significativas en 2 pacientes (Tablas I y II).

TABLA I

Caso	Sexo	Edad	Enf. base	E.I.C.H.	Ciclofosf.	Virus
1	M	19	LMA-M4	Si	Si	BK
2	M	37	LMC	Si	Si	BK + CMV
3	M	38	LNH	Si	Si	JC
4	V	45	Aplasia	Si	Si	BK
5	V	18	LLA-preB	Si	Si	BK + CMV
6	M	34	LMA-M4	-	Si	BK
7	V	14	LMA-M4	Si	Si	BK

LMA-M4: leucemia mieloblástica aguda M4; LMC: leucemia mieloblástica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; LLA-pre B: leucemia linfoblástica aguda preB; BK: virus BK; JC: virus JC; CMV: citomegalovirus.

TABLA II

Caso	Clínica	Día + Tmo	Eco*	Tratamiento
1	Hematuria	+43	-	Aciclovir
2	Hematuria	+68	II	Ganciclovir
3	Hematuria	+30	-	Acicl + Ara C
4	Hematuria	+132	II	Aciclovir
5	Hematuria	+60	II	Acicl + Gancicl
6	Hemat + S. Micc	+130	II	Aciclovir
7	Hematuria	+63	II	Aciclovir

Acicl: aciclovir; Gancicl: ganciclovir; ARA-C: arabinósido de citosina; S. Micc: Síndrome miccional.

*Según Cartón y cols.¹⁹

La confirmación etiológica se realizó mediante citología de orina, microscopía electrónica y técnicas de P.C.R. (reacción en cadena de la polimerasa).

En todos los casos se instauró tratamiento mediante hiperhidratación, sondaje vesical y extracción de coágulos, irrigación endovesical continua con suero, alcalinización urinaria y antivirales por vía sistémica (aciclovir en 5 casos; ganciclovir en 1 caso y aciclovir más ganciclovir en otro de ellos). Se administró soporte transfusional en 5 pacientes a lo largo de la evolución del cuadro. En ninguno de ellos fue necesaria la realización de actuaciones más agresivas para el control de la hematuria. Como complicación, un caso de insuficiencia renal leve, reversible.

DISCUSIÓN

Los poliomavirus son virus DNA de pequeño tamaño y sin envoltura que pertenecen a la familia Papoviridae (la cual se divide en los géneros poliomavirus y papilomavirus)¹. Fueron aislados por primera vez en el año 1971, en el caso del JC de tejido encefálico obtenido de un paciente con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (L.M.P.)², y el BK de muestras de orina de otro que había sido sometido a trasplante renal y que desarrolló una estenosis ureteral tras la intervención³. Su nomenclatura JC y BK se corresponde con las iniciales de los pacientes en que se realizó este aislamiento inicial. Entre ambos existe una homología del 75% en sus secuencias de nucleótidos¹.

Se considera que entre el 60 y el 80% de la población adulta tiene anticuerpos contra BK,

JC o ambos (en algunos estudios, hasta el 90% a la edad de 10 años)^{4,5}. Esta seroprevalencia de los anticuerpos aumenta mucho durante la infancia, pareciendo que la primoinfección por BK tiene lugar en la mayor parte de los niños a edades más tempranas (3-4 años) que la infección por JC (10-14 años)⁶. No hay pruebas de reservorios animales.

La viremia que tiene lugar durante la primoinfección, posiblemente respiratoria, es habitualmente asintomática y produce siembra en el riñón y una infección latente en el tejido renal^{7,8}. Apoya esta hipótesis el hecho observado que el 35-50% de los huéspedes normales tienen secuencias de BK y/o JC detectables en muestras obtenidas de cirugía o autopsias⁹.

Cuando existen estados de inmunosupresión, tal como en el embarazo, trasplante de órganos o inmunodeficiencias, se produce una reactivación de la infección viral en el riñón y una excreción vírica por la orina¹⁰. Las manifestaciones clínicas asociadas a esta excreción urinaria de poliomavirus son el resultado de efectos directos del proceso de replicación viral, aunque deben existir cofactores importantes para la presencia o ausencia de éstas, ya que sólo se producen síndromes específicos en un grupo de pacientes con riesgo de reactivación de la infección por poliomavirus¹¹.

La cistitis hemorrágica es una complicación importante del trasplante de médula ósea, que ocurre, según diferentes series, en el 13-38% de los pacientes^{10,12-14}. Dentro del diagnóstico diferencial de las hematurias en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea debemos considerar

infecciones urinarias de diferente etiología, cistitis inducidas por agentes quimioterápicos, alteraciones de la coagulación y trombopenias secundarias a la propia enfermedad de base y/o el T.M.O. y litiasis en el aparato urinario (prestando especial atención a las de ácido úrico como consecuencia de la acción citolítica de los agentes quimioterápicos)^{10,15} (Tabla III). La existencia de enfermedad de injerto contra huésped (E.I.C.H.) debe ser considerada como factor de riesgo para su desarrollo, al igual que el tratamiento previo con ciclofosfamida¹⁶. Existen algunos autores que han observado incidencias significativamente mayores cuando se ha asociado busulfán dentro de los regímenes de acondicionamiento para el trasplante¹⁷.

TABLA III
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMATURIA EN PACIENTES CON T.M.O.

- Infecciones del tracto urinario
 - Virales
 - Poliomavirus
BK inicio tardío y larga duración
JC
 - Adenovirus
 - Citomegalovirus
 - Bacterianas
 - Micobacterias
 - Parasitosis: *S. haematobium*
- Agentes quimioterápicos
 - Ciclofosfamida inicio temprano
 - Busulfán
- Alteraciones de la coagulación
- Trombopenia
 - Asociadas a la enfermedad de base
 - T.M.O.
- Litiasis úrica

A diferencia de la inducida por la ciclofosfamida, la hematuria asociada a infección por poliomavirus tiene una aparición más tardía y una duración más prolongada¹⁵.

Esta hematuria puede clasificarse de acuerdo a una serie de criterios establecidos por Arthur y cols. (1986)¹⁸ (Tabla IV). Ecográficamente, Cartoni y cols.¹⁹ describen diferentes patrones a nivel vesical (Tabla V).

Aunque son excepcionales en situaciones de indemnidad del sistema inmune, las infecciones

TABLA IV
CRITERIOS DE ARTHUR PARA LA CISTITIS HEMORRÁGICA SEGÚN LA HEMATURIA

Grado 0	Sin hematuria.
Grado I	Más de 50 eritrocitos por campo.
Grado II	Hematuria macroscópica.
Grado III	Hematuria macroscópica con coágulos.
Grado IV	Hematuria macroscópica con coágulos y elevación de las cifras de creatinina secundaria a la obstrucción vesical.

TABLA V
PATRONES ECOGRÁFICOS PARA LA CISTITIS HEMORRÁGICA (Cartón y cols. 1993)

Tipo I	Engrosamiento circunscrito de la pared vesical
Tipo II	Engrosamiento difuso de la pared vesical
Tipo III	Crecimiento intraluminal pseudotumoral

urinarias de etiología viral pueden aparecer con frecuencia en situaciones de inmunocompromiso¹⁵. En cuanto a su patogenia, se postula que surgen como reactivación de focos latentes en el sistema urinario^{10,11,13,18}. La viruria asintomática por BK y JC se observa principalmente en pacientes inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas (Tabla VI).

En el 50-100% de los pacientes receptores de un T.M.O. se presenta viruria por poliomavirus BK¹⁰. En algunos estudios, hasta el 64% de ellos presentaron cistitis hemorrágica (habitualmente en los 2 meses siguientes al procedimiento)¹¹, que

TABLA VI
MANIFESTACIONES NEFROUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR POLIOMAVIRUS

- Viruria asintomática (embarazo, estados de inmunosupresión).
- Cistitis hemorrágica en T.M.O.
- Estenosis ureteral en trasplante renal.
- Nefritis túbulo-intersticial en trasplante renal.
- Nefritis túbulo-intersticial en inmunodeficiencias.
 - Congénitas
 - S.I.D.A.

fue significativamente más frecuente que en aquellos sin eliminación viral detectable; además, se observó que estos pacientes tenían una carga viral significativamente mayor que los asintomáticos¹³. Numerosos estudios han implicado al poliomavirus BK como el agente principal en el desarrollo de cistitis hemorrágica tras trasplante de médula ósea^{10,18}.

Se ha podido demostrar asimismo eliminación asintomática de virus BK o JC en la orina de alrededor del 3% de las mujeres embarazadas, principalmente durante el tercer trimestre de gestación, que suele cesar en el post-parto inmediato. No existen pruebas concluyentes de transmisión perinatal en caso de viruria materna, estando todavía en discusión la posibilidad de transmisión materno-fetal durante la infección latente primaria¹¹.

En el caso de pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal, podemos encontrar excreción urinaria de poliomavirus en el 10-45% de los casos, la mayor parte de ellos como consecuencia de una reactivación de un foco latente, aunque también están descritas infecciones primarias²⁰⁻²². Tanto en una como en otras son más frecuentes en caso de donantes seropositivos, lo que apoya la teoría de que la reactivación del virus latente en el tejido donado desempeña un papel en esta viruria²³. Su presentación suele ser en los primeros 3 meses posteriores al trasplante, aunque están descritas hasta 2 años después del injerto. Esta viruria por BK se ha asociado a estenosis ureteral secundaria a un proceso de ulceración focal^{20,22,24,25}. La hipótesis patogénica para estas lesiones es un efecto citopático directo del virus reactivado presente en el urotelio ureteral^{3,24}. Asimismo, se ha asociado con la presencia un proceso de nefritis intersticial en los injertos²⁶. No existen datos concluyentes al respecto de si la excreción urinaria de poliomavirus tiene influencia en la supervivencia del injerto o en el riesgo de rechazo^{20,22,23}. No obstante, la mayoría de los receptores de un injerto renal que presentan viruria por BK o JC no tienen síntomas que puedan atribuirse a la infección por estos agentes.

También se ha descrito la existencia de nefritis túbulo-intersticial asociada con viruria por BK en un paciente con inmunodeficiencia de hiperinmunoglobulinemia M²⁷. Asimismo puede

detectarse excreción de poliomavirus en la orina de pacientes con procesos malignos, sobre todo linfomas^{28,29}.

En caso de enfermedad por infección por V.I.H.-S.I.D.A., ambos poliomavirus, JC y BK, pueden sufrir un proceso de reactivación. A pesar de la alta incidencia de asociación entre L.M.P. y S.I.D.A. y de que más del 60% de los pacientes con S.I.D.A. excretan virus BK por la orina, son muy pocos los casos documentados de efectos a nivel del aparato genitourinario en estos pacientes^{11,30}.

Se ha sugerido un papel para estos virus en la patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico (papel no aclarado en la actualidad), así como cofactor en la génesis de diferentes tumores (tumores de islotes pancreáticos, cerebrales, tracto urinario y sarcoma de Kaposi) a través de un proceso de transformación celular^{29,31}.

Para el diagnóstico, el estudio citológico de orina es el método más empleado por su accesibilidad, siendo la anomalía más característica la presencia de un núcleo grande con una única inclusión intranuclear de gran tamaño. Al microscopio electrónico se objetivan las típicas partículas virales de 45 nm y morfología icosaédrica en el núcleo de las células uroteliales, cuyo diámetro permite distinguirlas de otros papovavirus (51-55 nm), herpesvirus (120 nm) y adenovirus (75 nm). Se confirma mediante detección de ácidos nucleicos virales por métodos de hibridación o reacción en cadena de la polimerasa (P.C.R.) y/o detección de antígenos virales con ensayos de inmunofluorescencia o E.L.I.S.A^{6,11,17,32}.

En la mayor parte de los casos la hematuria puede controlarse con medidas de sostén como la hiperhidratación, sondaje vesical y extracción de coágulos, irrigación endovesical continua y alcalinización urinaria. En pacientes pediátricos, donde las sondas urinarias son de pequeño calibre, y para la evacuación vesical de coágulos, puede ser necesaria la colocación de catéteres suprapúbicos de cistostomía para el control de la hematuria^{6,10,17}. Puede ser necesario soporte trasfusional.

Otros tratamientos a nivel local que han sido utilizados para el control de la cistitis hemorrágica en pacientes que han recibido un T.M.O. son la administración intravesical de prostaglandinas E2 y F2a, formalina u oxígeno hiperbárico. Para todos ellos los resultados son diversos, correspondiendo a series de pequeño tamaño^{3,7,34-36}.

El control de la hematuria mediante vaporización con láser YAG también ha sido descrito, con resultados irregulares⁶.

El uso de fármacos antivirales se ha hecho tradicionalmente de forma empírica. Recientemente se ha descrito el uso de la vidarabina en régimen secuencial con buenos, aunque limitados, resultados en el tratamiento de cistitis hemorrágica asociada a BK virus¹². En el caso de virus JC, se ha empleado el arabinósido de citarabina (Ara-C).

No obstante, *el tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos con cistitis hemorrágica por poliomavirus es fundamentalmente de sostén y dirigido al control de los síntomas*.

COMENTARIOS

La cistitis hemorrágica por polimavirus BK y JC es un proceso a tener en cuenta en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea, debiendo realizar diagnóstico diferencial ante toda hematuria que se presente en estos casos. A pesar de que estas infecciones no son tratadas de forma habitual por parte del urólogo, es necesario su conocimiento, pues su actuación es frecuentemente requerida para el manejo y control de la hematuria, que puede ser de intensidad y duración suficientes para comprometer la vida del paciente.

REFERENCIAS

1. SHAH KV: Polyomaviruses. In : Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, et al. Fields Virology. 2nd ed. New York. Raven Press 1990: 1.609-1.623.
2. PADGETT BL, WALKER DL, ZURHEIN GM et al.: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; **1**: 1.257-1.260.
3. GARDNER SD, FIELD AM, COLEMAN DV. et al.: New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; **1**: 1.253-1.257.
4. FLAEGSTAD T, RONNE K, FILIPE AR et al.: Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway. *Scand J Infect Dis* 1989; **21**: 145-147.
5. CHATTERJEE M, WEYANDT TB, FRISQUE RJ: Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J Med Virol* 2000; **60** (3): 353-362.
6. DEI R, MARMO F, CORTE D et al.: Age related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. *J Med Microbiol* 1982; **15**: 285-291.
7. GOUDSMITH J, WERTHEIM-VAN DILLEN P, VAN STRIEM A et al.: The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; **10**: 91-99.
8. ARTHUR RR, SHAH KV: Occurrence and significance of papomaviruses BK and JC in urine. *Prog Med Virol* 1989; **36**: 42-61.
9. TOMINAGA T, YOGO K, KITAMURA T et al.: Persistence of archetypal JC virus DNA in normal renal tissue derived from tumor bearing patients. *Virology* 1992; **186**: 736-741.
10. VÖGELI TA, PEINEMANN F, BURDACH S, ACKERMANN R: Urological treatment and clinical course of polyomavirus associated hemorrhagic cystitis in children after bone marrow transplantation. *Eur Urol* 1999; **36**: 252-257.
11. DEMETER LISA M: JC, BK y otros poliomavirus; Leucoencefalopatía multifocal progresiva. En Mandell, Bennet & Dolin: Enfermedades infecciosas. Principios y práctica clínica. 4^a ed. Ed Panamericana 1997.
12. VIANELLI N, RENGA M, AZZI A et al.: Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyomavirus associated acute haemorrhagic cystitis late after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25** (3): 319-320.
13. AZZI A, CESARO S, LASZLO D et al.: Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol* 1999; **14** (2): 79-86.
14. BOGDANOVIC G, PRIFTAKIS P, TAEMMERAES B et al.: Primary BK virus (BKV) infection due to BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. *Pediatr Transplant* 1998; **2** (4): 288-293.
15. CATHERINE R DE VRIES, FUAD S FREIAHA: Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol* 1990; **143**: 1-9.
16. RUSSELL SJ, VOWELS MR, VALE T: Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD, and prior cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1994; **13** (5): 533-539.
17. PEINEMANN F, DE VILLIERS EM, DORRIES K, ADAMS O, VOGELI TA, BURDACH S: Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Eur J Pediatr* 2000; **159** (3): 182-188.
18. ARTHUR RR, SHAH KV, BAUST SJ, SANTOS GW, SARAI R: Association of BK viruria with haemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986; **315**: 230-234.
19. CARTONI C, ARCESE W, AVVISATI G, CORINTO L, CAPUAA, MELONI G: Role of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of haemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; **12**: 463-467.
20. HOGAN TF, BORDEN EC, Mc BAIN JA et al.: Human polyomavirus infections with JC and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980; **92**: 373-378.
21. LECATSAS G, PROZEWSKY OW, VAN WYK J et al.: Papovavirus in urine after renal transplantation. *Nature* 1973; **241**: 343-344.

22. GARDNER SD, MAC KENZIE EFD, SMITH C et al.: Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984; **37**: 578-586.
23. ANDREWS CA, SHAH KV, DANIEL RW et al.: A serological investigation of BK virus and JC virus in recipients of renal allografts. *J Infect Dis* 1988; **158**: 176-181.
24. COLEMAN DV, MAC KENZIE EFD, GARDNER SD et al.: Human polyomavirus BK infection and ureteric stenosis in renal allografts recipients. *J Clin Pathol* 1978; **31**: 338-347.
25. TRAYSTMAN MD, GUPTA PK, SHAH SV et al.: Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytol* 1980; **24**: 501-510.
26. HOWELL DN, SMITH SR, BUTTERFLY DW et al.: Diagnosis and treatment of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; **68** (9): 1.279-1.288.
27. ROSEN S, HARMON W, KRENSKY AM et al.: Tubulointerstitial nephritis associated with polyomavirus (BK type) infection. *N Engl J Med* 1983; **308**: 1.192-1.196.
28. HOGAN TF, PADGETT BL, WALKER DL et al.: Survey of human polyomavirus (BKV and JCV) infections in 139 patients with lung cancer, breast cancer, melanoma or lymphoma. *Prog Clin Biol Res* 1983; **105**: 311-324.
29. SUNDSFJORD A, OSEIA, ROSENQVIST H et al.: BK and JC viruses in patients with lupus erythematosus: prevalent and persistent viruria, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999; **180** (1): 1-9.
30. BRATT G, HAMMARIN AL, GRANDIEN M et al.: BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS. *AIDS* 1999; **13** (9): 1.071-1.075.
31. HARRIS KF, CHANG E, CHRISTIANSEN JB, IMPERIALE MJ: BK virus as a potential co-factor in human cancer. *Dev Biol Stand* 1998; **94**: 81-91.
32. KÜPPER T, STOFFELS U, PAWLITA M, BÜRRIG F, PFITZER P: Morphological changes in urothelial cells replicating human polyomavirus BK. *Cytopathology* 1993; **4**: 361-368.
33. MOHIUDDIN J, PRENTICE HG, SCHEY S et al.: Treatment of cyclophosphamide-induced cystitis with prostaglandin E2. *Ann Intern Med* 1984; **101**: 142.
34. SHURAF A M, SHUMAKER E, CRONIN S: Prostaglandin F2a bladder irrigation for control of intractable cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis. *J Urol* 1987; **137**: 1.230-1.231.
35. GODEC GJ, GLEICH P: Intractable hematuria and formalin. *J Urol* 1983; **130**: 688-691.
36. WEISS JP, BOLAND FP, MORI H et al.: Treatment of radiation induced cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 1985; **134**: 352-354.

Dr. J. García Ligeró
P^º Científico Gabriel Ciscar, 18 - 3^º A
30007 Murcia

(Trabajo recibido el 27 julio de 2001)