

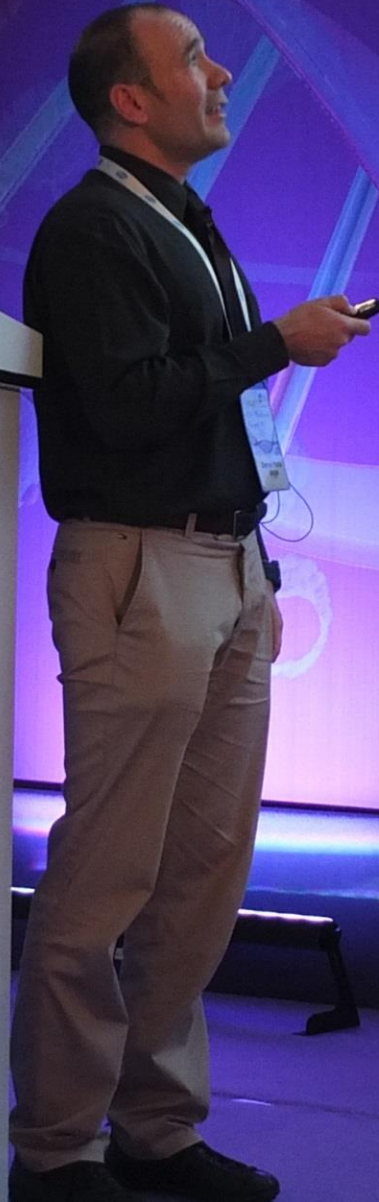
20.11.2015

14:02:25

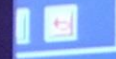
**DERYA
MUTLU**

3. Ulusal
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015

18-22 Kasım 2015
Dünya Kongreleri
Kongre Merkezi



17:03





Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Viral Yanıtın Değerlendirilmesi

Derya Mutlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Antalya

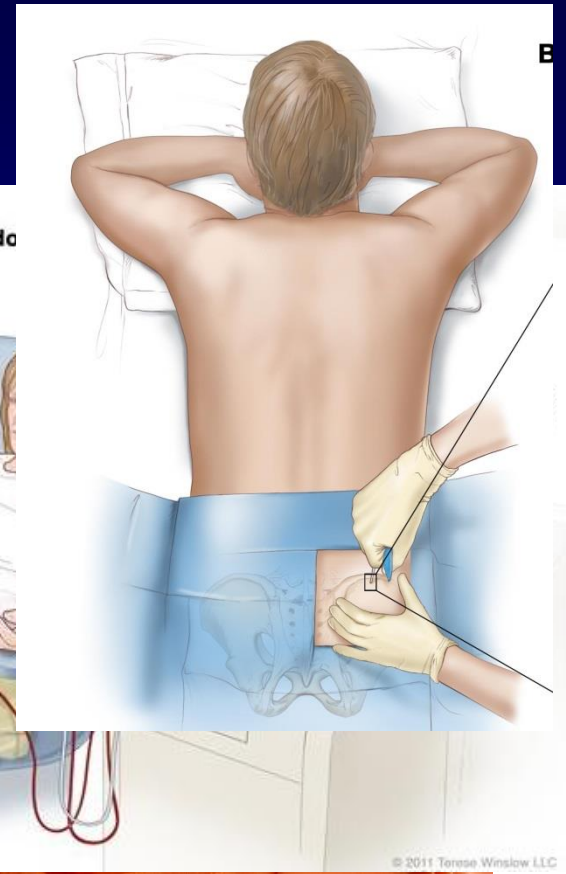
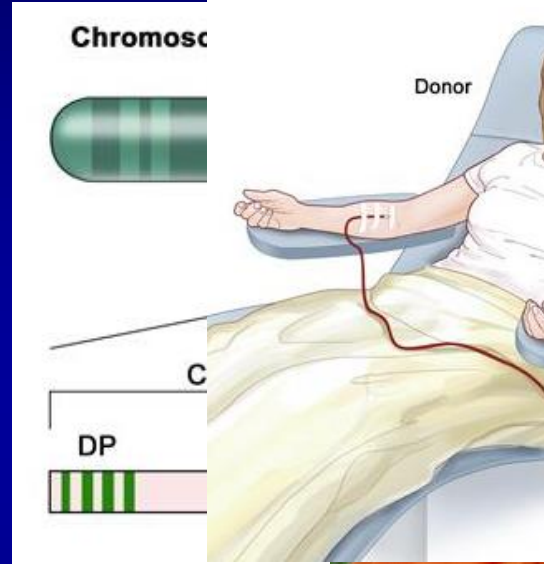
Sunum içeriđi

- Terminoloji
- Sorun oluşturan viral etkenlerin
 - Görülme sıklığı
 - Risk faktörleri
 - Nakil sonrası izlem
 - Klinik tablo
 - Tedavi sırasında izlem

- Greft tipine göre nakiller:

- Otolog
- Allojenik
 - Akraba

- uyumlu
- uyumsuz
- Akraba dışı
- uyumlu
- uyumsuz



- Hücre kaynağına göre nakiller

- Periferel kan
- Kemik iliği
- Kordon kanı



T hücre deplesyonu

- Greft içindeki T hücreleri yok ediliyor.
- Amaç GVHD riskini ↓
- İn-vitro ya da invivo

Nakile hazırlama rejimleri

- Miyeloablatif rejim:
KT + TBI (Total
body irradiation)
- Non- miyeloablatif
rejim: Düşük doz
KT+RT



HKHN ve viral infeksiyonlar

- HKHN sonrası infeksiyon nedeniyle ölümler %11.*
- Viral infeksiyonlar; tüm infeksiyonların %31'i.

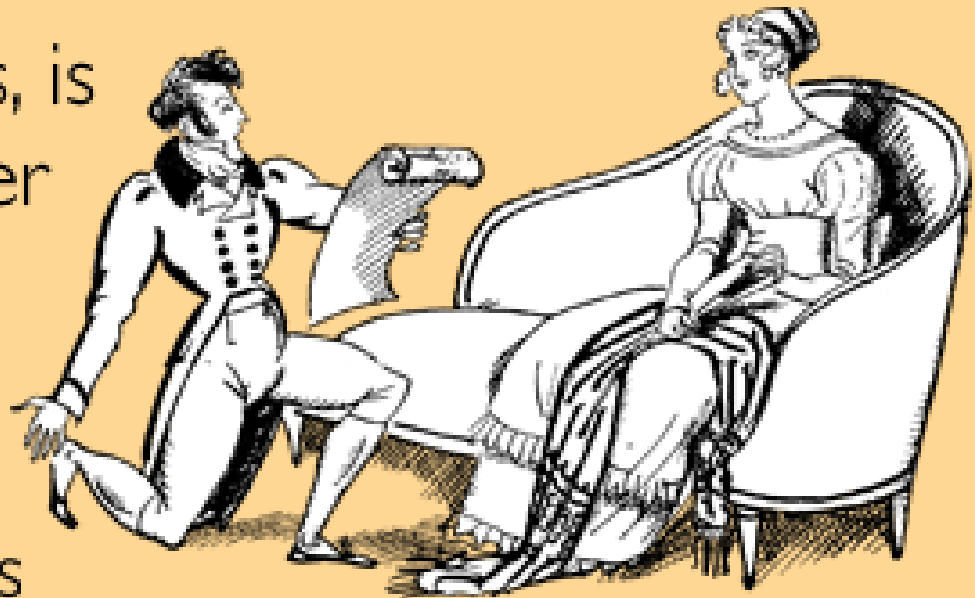
HKHN ve en sık sorun oluşturan virüsler

- CMV
- BKV
- Adenovirus
- EBV

HKHN ve CMV

You wanted a gift, that would last forever...

And herpes, is way cheaper than diamonds.



somee cards
user card

- **DİREKT ETKİLER:**
 - **CMV hastalığı: Pnömoni, hepatit, nefrit, retinit...**
- **İNDİREKT ETKİLER:**
 - **Sekonder infeksiyonlar: Fungal bakteriyel infeksiyonlar**
 - **Akut rejeksiyon**
 - **Ateroskleroz**

İndirekt etki oluşum için hastalık şart değil, infeksiyon yeterli.

İNDİREKT ETKİ OLUŞUMU

- **cmvIL-10***
- **Adezyon molekülleri sentezi artışı****
- **MHC sınıf II ekspresyonu artışı****
- **Sitokin sentezi artışı*****

*Kotenko SV. Et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 ;97:1695-700.

**Borchers AT et al. Transpl Immunol. 1999;7(2):75-82

Streblow DN et al. J Virol. 2003;77(3):2182-2194

KHN ve CMV

- Önleyici yaklaşımlar öncesinde, HKHN sonrasında infeksiyonlarının görülme sıklığı %69*
- Profilaktik uygulamalar ve preemptif tedavilerle %3.5-10**
- Artık geç cmv hastalığı daha önemli hale geldi. ***

*Meyers JD et al. J Infect Dis. 1986 ;153:478-88

**Boeckh M et al. Blood 1999;93:1781–2.

***Boeckh M et al. Blood 2003; 101: 407-14.

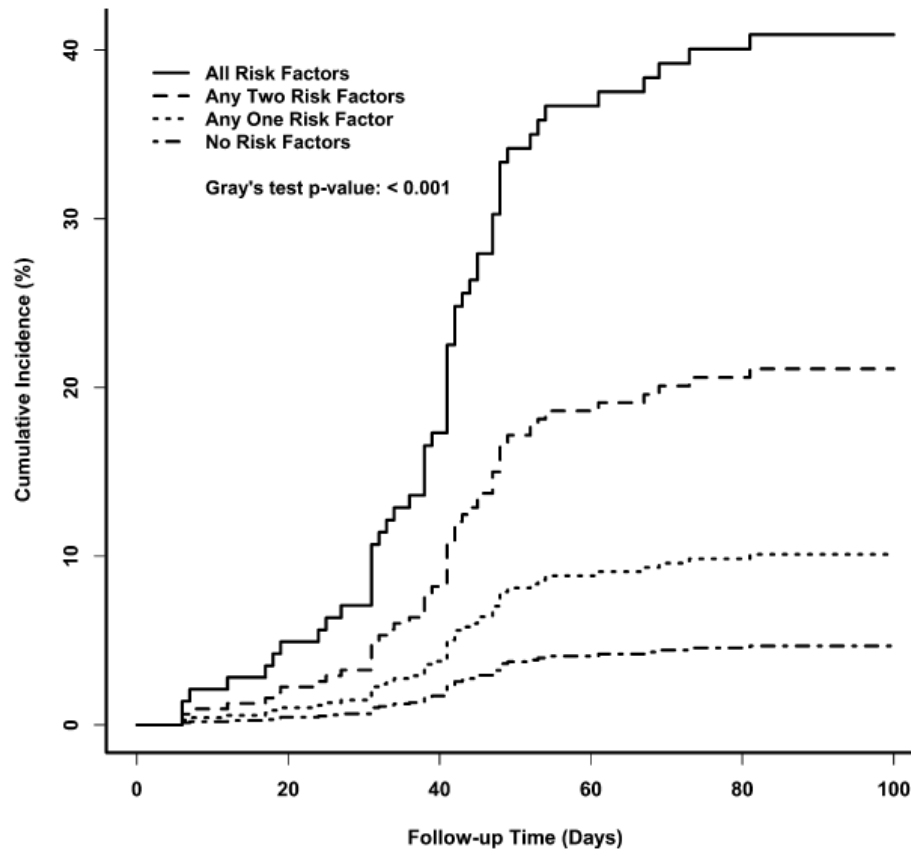
CMV viremisi ve hastalığı için risk faktörleri

- Alıcı ve vericide CMV ile önceki karşılaşmalar:
Antijenemi pozitifliği: D+/A+(%57.6), D-/A+ (%56) , D+/A-(%11.8), D-/A- (%2.1)*
- GVHD gelişimi**
- Myeloablative hazırlık**
- T hücre depleasyonu

• *Nichols WG et al. J Infect Dis. 2002;185:273-82.
• **Cohen L et al. Transpl Infect Dis. 2015;17:510-7.

BRIEF REPORT

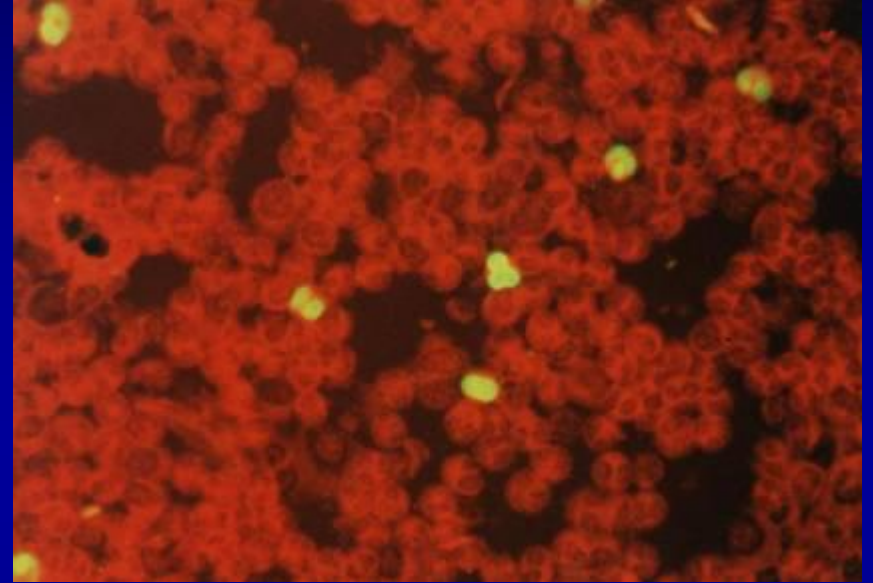
Risk for CMV Reactivation in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation



- >13 yaş
- GVHD
- Akrafa dışı verici veya uyumsuz akraba verici

CMV Takip

- pp65 Antijenemi: testi düşük sensitivite, nütropenide yararsız.
- Moleküler testler: WHO standart örneđi.
- Taramada viremi takibi



Preemptif tedavi yaklaşımı

- Semptomatik CMV hastalığı öncesinde çoğu kez viremi oluşmakta.*
- Viremi takibi; tam kan, plazma
- Yüksek riskli hastalarda 100. güne dek haftada bir. Pozitif tek örnek tedaviye bařlamak için yeterli.
- Transplant sonrasında hangi hastalar ne sıklıkta taranmalı, Gansikkovire ne zaman başlanmalı??

Tarama stratejisinin işe yaramadığı durumlar

- Vireminin olmayabileceği CMV hastalığı durumları:
 - GİS CMV hastalığı: %25'inde viremi negatif*
- BAL örneklerinde CMV DNA: eşik değer ?,
NPD↑↑

Tedavi takibinde CMV DNA

- Tedavi 2 hafta üst üste CMV DNA negatifliğine dek sürdürülür.

HSCT ve BKV

- Tüm dünyada yaygın, Sağlıklı erişkinlerde seropozitiflik %90 ↑
- Primer infeksiyon sonrası, ürogenital sistemde latent kalmakta.
- HKHN sonrası reaktivasyonu sık, idrarda pozitiflik %77*
- Hemorajik sistit sıklığı: % 5-68**

*Arthur RR et al. N Engl J Med. 1986;315:230-4.

** Bedi A et al. J Clin Oncol. 1995;13:1103-1109.

BKV ilişkili HS gelişimi için risk faktörleri

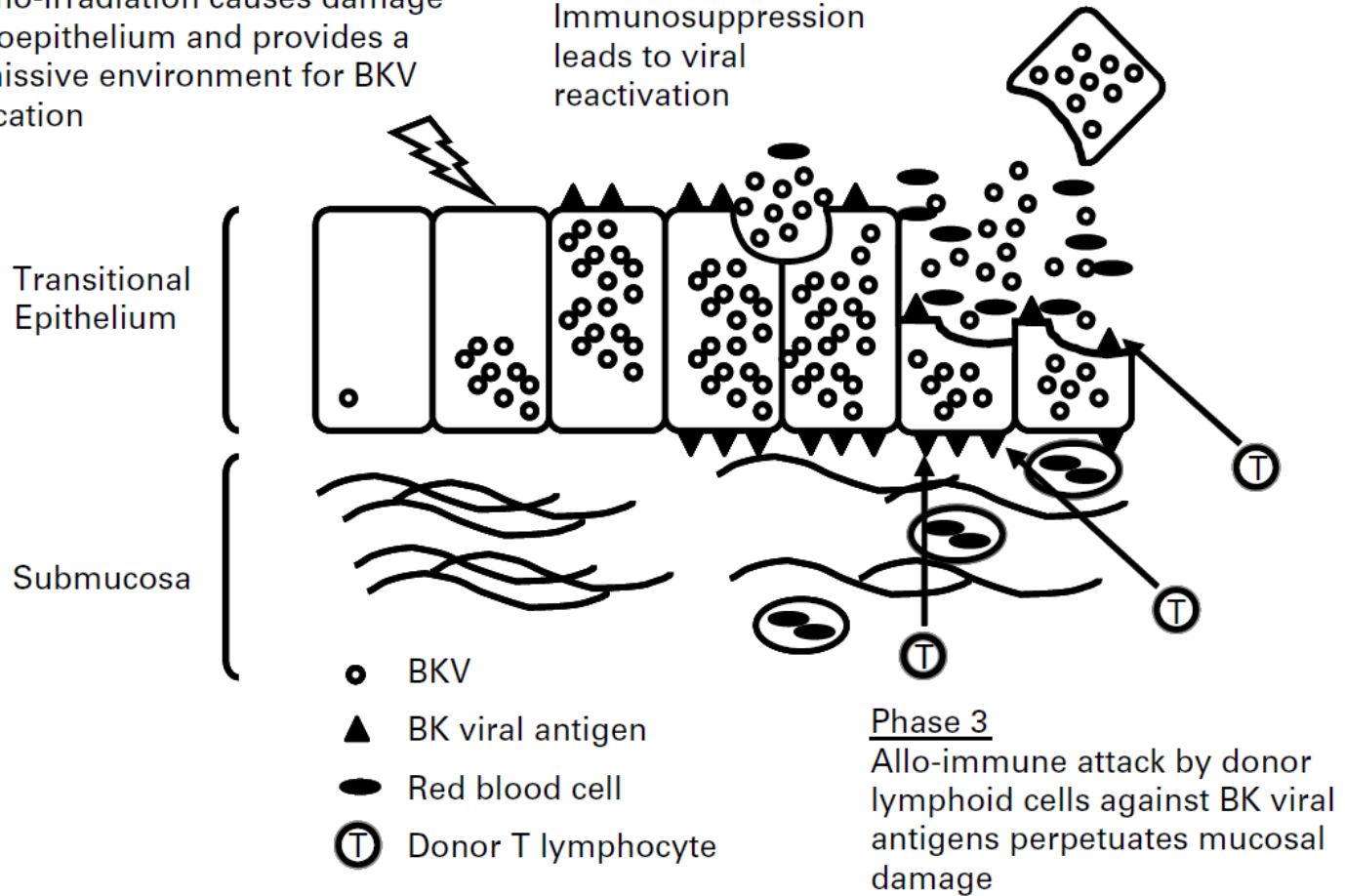
- Grade 2-4 GVHD gelişimi
- Kordon kanından Allojenik HKHN yapılması
- Siklofosfamid kullanımı*

Phase I

Chemo-irradiation causes damage to uroepithelium and provides a permissive environment for BKV replication

Phase 2

Immunosuppression leads to viral reactivation

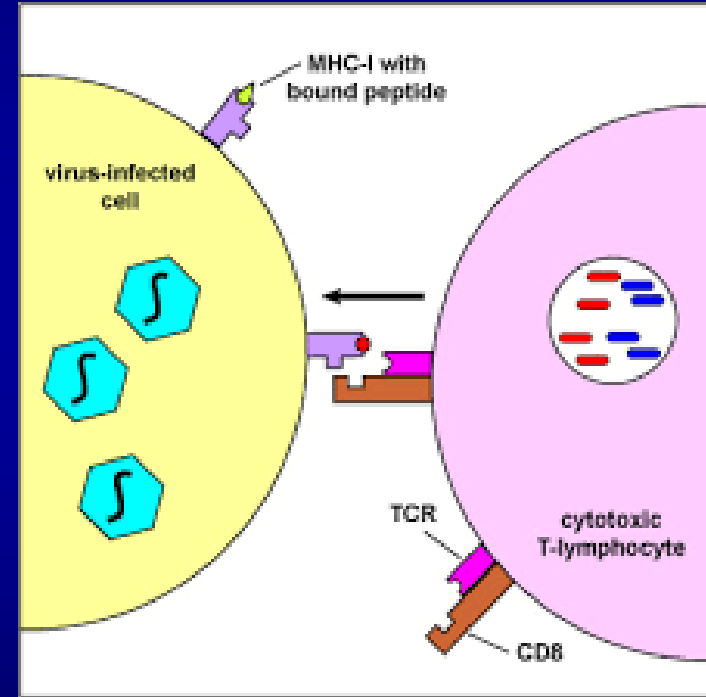


BKV hemorajik sistitinde tanısal testler

- HKHN sonrası rutin tarama önerilmiyor
- Plazma ve idrarda kantitatif BKV DNA Testi
- Klinikle ilişkili eşik değer ??, Klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmeli
- Viremi ve virüri düzeyleri hastalık ağırlığı ile ilişkili değil*

HSCT ve EBV

- Sağlıklı erişkinlerde seropozitiflik %90 ↑
- Primer infeksiyon sonrası: latent olarak infekte B lenfositlerle Sitotoksik T lenfositler dengede



HSCT ve EBV

- Post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)
- HKHN sonrası reaktivasyonu sık, ancak hepsi PTLD ile sonlanmıyor (<2%)*

EBV

- Sitotoksik T lenfositlerin oluşumundan önce ortaya çıkıyor (post transplant ilk 6 ay)

PTLD gelişimi için risk faktörleri

- T hücre deplesyonu uygulanması*
- Alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu ve derecesi*
- Uygulanan immünsupresyonun miktarı*
- RIC (reduced intensity conditioning)**

*Liu Q, et al. Am J Hematol 2013; 88:550–555.

**Cohen JM, et al. Leuk Lymphoma 2007; 48:256–269.

PTLD'de KLİNİK

- LAP, ateş
- Sepsis benzeri klinik tablo
- Hepatit, Ensefalit, Pnömoni,
- Reaktif poliklonal hiperplazi → → Agresif non-Hodgkin Lenfoma



Transplant sonrası PTLD takibi

- Yüksek risk allojenik HKHN'de ilk 3 ay haftada bir viremi takibi
- Viremi için kullanılabilen örnekler: Tam kan, PBMC, plazma
- Eşik değeri ???,
- Artış gösteren değeri, yüksek viremi düzeyleri önemli.

Transplant sonrası PTLD takibi

- Görüntüleme yöntemleri önemli
- En mantıklı yaklaşım immün yanıtla birlikte değerlendirmek.

Adenovirus

- 60 ↑ adenovirus tanımlı,
- 1-5 yaş arası çocuklarda 1 veya birden fazla serotipe karşı antikor yanıtı %80 oranında
- Hastalıkları genellikle ÜSYE şeklinde
- 2 hf'lık semptomatik dönem sonrasında lenforetiküler dokular aylar süren latensi.

HSCT ve Adenovirus

- Pediyatrik HKHN hastalarında %17-27 oranında pozitiflik^{*,**}
- Dışkı, idrar, boğaz sürüntüsü ve kan örneklerinde gösterilebilir.
- Kan örneklerindeki pozitiflik, klinik bulgularla ve TRM ile ilişkili*

*Lion T et al. Blood. 2003; 102:1114–20.

** Kampmann et al. Br J Haematol. 2005;128:503-9

Adenoviral infeksiyonlar için risk faktörleri

- 5 yaş altındaki alıcılar
- Vericilerin akraba dışı olması veya uyumsuz akrabalar olması
- T hücre depleksyonu uygulanması
- GVHD gelişimi
- Lenfopeni (<200 hücre/ μL) *

Klinik

- Hafif seyirli gastroenterit →→Hemorajik enterit
- Nefrit, hemorajik sistit
- ÜSYE, pnömoni, çoklu organ tutulumu
- Pnömoni ve dissemine hastalıkta yüksek mortalite (%73, %61)*

Adenovirus infeksiyonlarının takibi

- Yüksek risk allojenik HKHN'de ilk 3 - 6 ay haftada bir viremi takibi
- Yüksek viremi mortaliteyle ilişkili*
- Viremi için kullanılacak örnekler: Tam kan, PBMC, plazma
- Eşik değeri ???,
- Artış gösteren değeri, birden fazla bölgede virüs varlığı önemli**

*Mynarek M et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:250-6

**Lion T et al. Transplantation. 2003; 102: 1114-20

Dışkıda Adenovirus varlığı

- *Dışkıda 1 milyon kopya genom üzerindeki değerlerden 11 gün sonra viremi ve dönemde invaziv adenovirus infeksiyonu oluşumu göstergesi
 - Sensitivite: %100
 - Spesifisite: %83

Özet

- Önlemek tedavi etmekten çok daha mantıklı
- Direnç çalışmalarında aynı laboratuvarın testlerini kullanarak takip et.
- Takip, preemptif tedavi yaklaşımlarında risk faktörlerini göz önünde bulundur.



Teşekkürler