

Hematolojik hastalar - CMV

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

CMV

İnsanları infekte eden en büyük virus

Bir Beta Herpes virus

KIT hastalarında CMV pnömonisi en sık hayatı tehdit eden infeksiyöz komplikasyon

CMV: tanımlar

CMV enfeksiyonu:

Herhangi bir semptom olmaksızın virusun, viral antijenlerin veya viral nükleik asitlerin kan, vücut sıvıları veya dokularda gösterilmesi

Semptomatik CMV enfeksiyonu (CMV sendromu):

Ateş \pm KI supresyonu, son organ tutulumu yok

CMV hastalığı: İnvaziv organ hastalıkları: AC, KC, pankreas, böbrek, GIS vb tutulumu. Biopsi veya BAL' da uygun şekilde virusun tespiti. Sadece CMV retinitinde oftalmolojik bulgular yeterli.

Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients

Per Ljungman,¹ Paul Griffiths,² and Carlos Paya³

¹Department of Hematology, Huddinge University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Virology, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom; and ³Department of Infectious Diseases and Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1094–7

Organ tutulumu semptomları ile birlikte kanda CMV tespiti yeterli değil

- diğer enfeksiyonlar benzer bulgular veriyor
- ko-infeksiyon sık
- özz. CMV GIS tutulumu problemlili – GVHD ile sıklıkla birlikte, adenovirus ?, biopside PCR bile yetersiz

Transplant alıcılarında CMV enfeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri

- Primer enfeksiyon
 - Seronegatif alıcıya seropozitif vericiden allogreft nakledildiğinde olur; alıcılarda hastalık ~ %60
- Reaktivasyon enfeksiyonu
 - Endojen latent virus reaktifte olduğunda gelişir
- Reenfeksiyon (süperenfeksiyon)
 - Verici ve alıcı CMV seropozitif. Reaktifte olan virus verici kaynaklıdır;

CMV antijenemi

MD Anderson

2001-2004

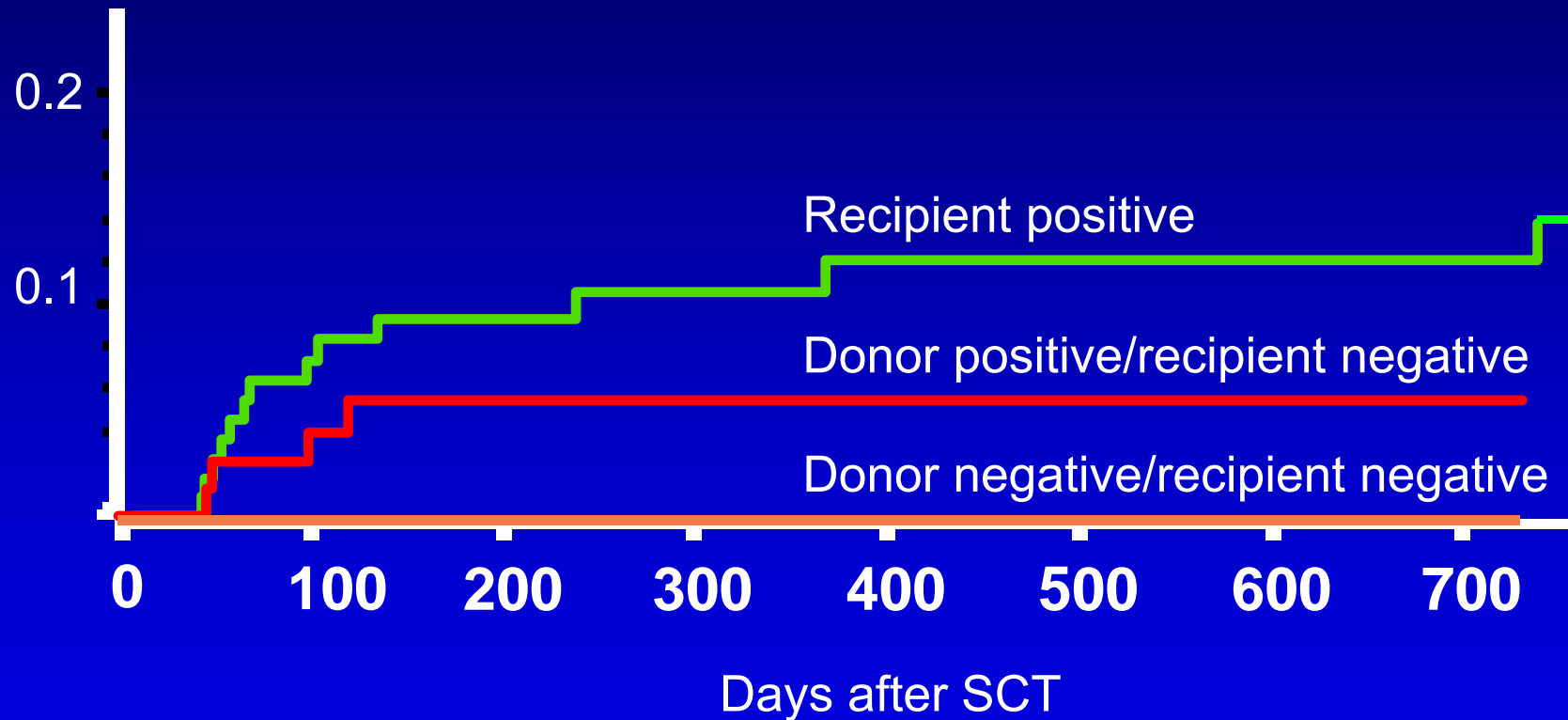
- 9.3% - non-KHT (*n* 2511)
 - *Lenfoid* % 13.6
 - *Myeloid* % 3.9
- 12.0% - auto KHT (*n* 582)
- 39.1% - allo KHT (*n* 1289)
 - *MM* % 56.8
- 2136 lösemili hastada % 2.9 CMV pnömonisi
- % 89' u fludarabin ve/veya yüksek doz cyclophosphamide almış
- Seropozitif non – TX hastalarda potent imm-supresif (fludarabine veya alemtuzumab) gibi artıyor

CID 2001; 32:539–545.

J Clin Microbiol 2007; 45: 1126–1132.

Donör ve alıcının CMV serolojisinin etkisi

Risk for CMV disease



CMV-seropozitif hastalarda donör etkisi

- HLA-tam uyumlu kardeş TX' da etki yok

- Akraba dışı donör

5-yıllık genel **sağkalım**

- 36% CMV+ donör
- 28% CMV– donör

P=0.006

- Transplant-ilişkili **mortalite**

- 39% CMV+ donör (D + / R +)
- 52% CMV– donör (D - / R +)

P=0.006

Ljungman *et al.* ASH 2001.

En şiddetli hastalık (D - / R +): alıcıda lökopeni süresince AC' de CMV aktive olur, immunolojik olarak daha önce CMV ile karşılaşmamış graft enfekte hücrelere karşı immun cevap geliştirir

CMV - Tanıda Kullanılan Testler

- **Seroloji**
 - transplantasyon öncesi dönemde serolojik durumu belirlemek için kullanılır
- **Hücre kültürleri**
- **Histopatoloji**
 - CMV hastalığının kesin tanısı için gereklidir
- **pp65 antijenemi testi**

Nükleik asit tayinine yönelik (Moleküler) testler

1. Amplifikasyon temelli testler

PCR - Kalitatif

- Kantitatif

Gerçek zamanlı PCR

Cobas Amplicor CMV Monitor

Nuclisens pp67 mRNA (NASBA)

2. Hibridizasyon temelli testler

- Hybrid capture DNA testi

CMV - Tanıda Kullanılan Testler

- **CMV pp65 antijenemi testi:** Periferik kan örneğinde PMNL içinde viral replikasyon göstergesi olan CMV pp65 antijeni (geç protein) saptanır

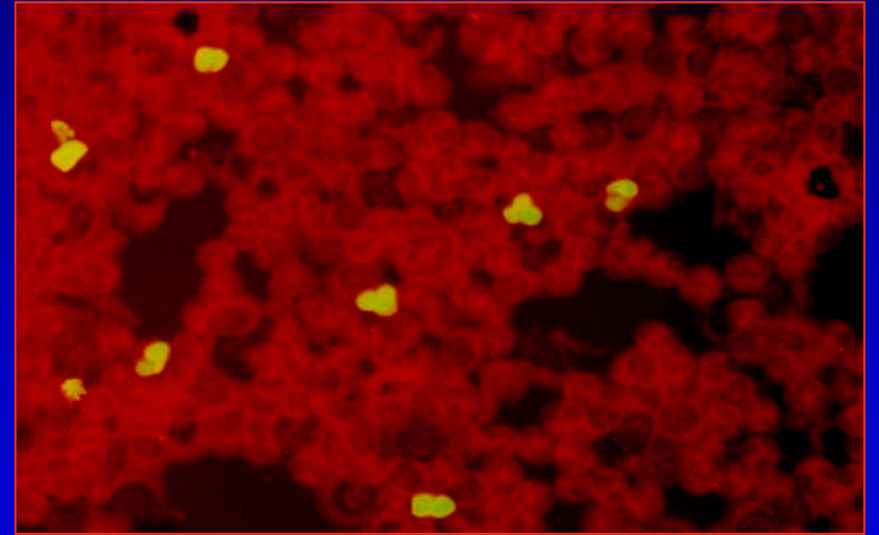
2x10⁵ PMNL

Standardize

Kantitatif

Aynı gün sonuç (3-5 st)

Özgüllüğü ve duyarlılığı ↑



- Örnek alındıktan sonra 4 saat içinde çalışılmalı
- Lökopenik olgularda yetersiz

CMV replikasyonu immüno-kompromize hastada nasıldır ?

İkiye katlanma zamanı

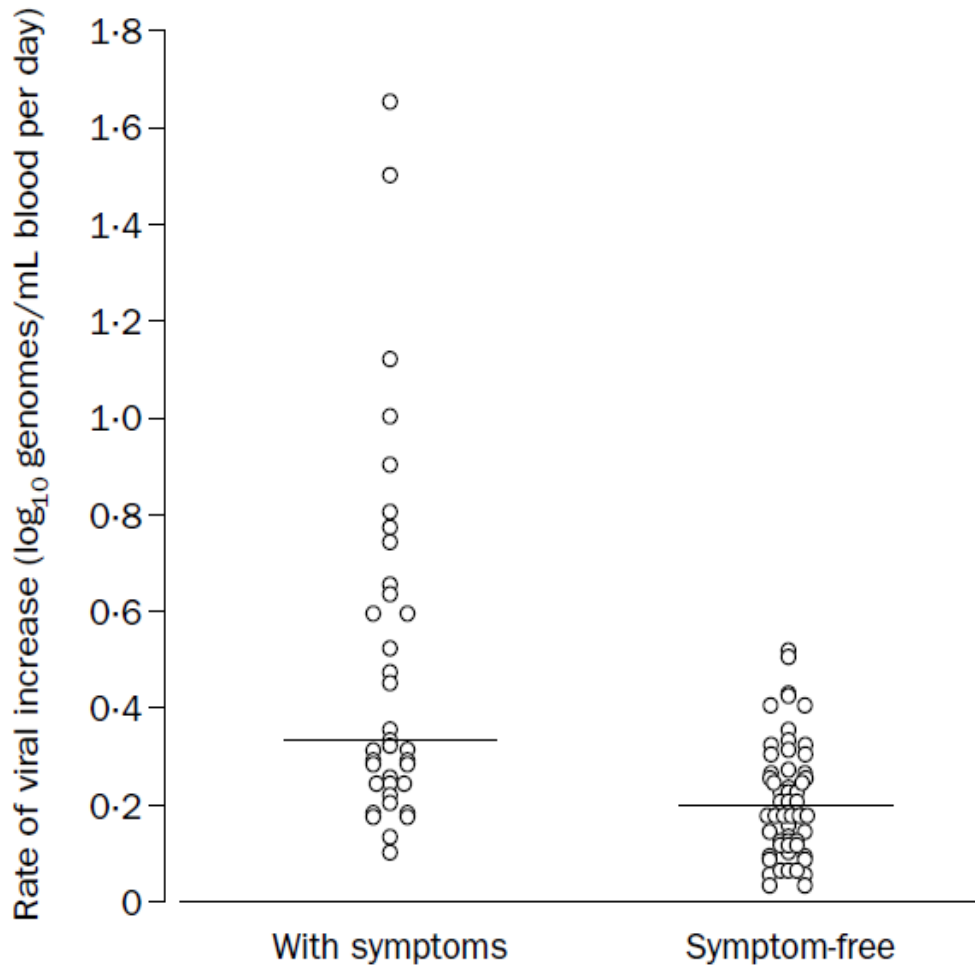
A) 4 saat

B) 1-2 gün

C) 5 gün

D) > 10 gün

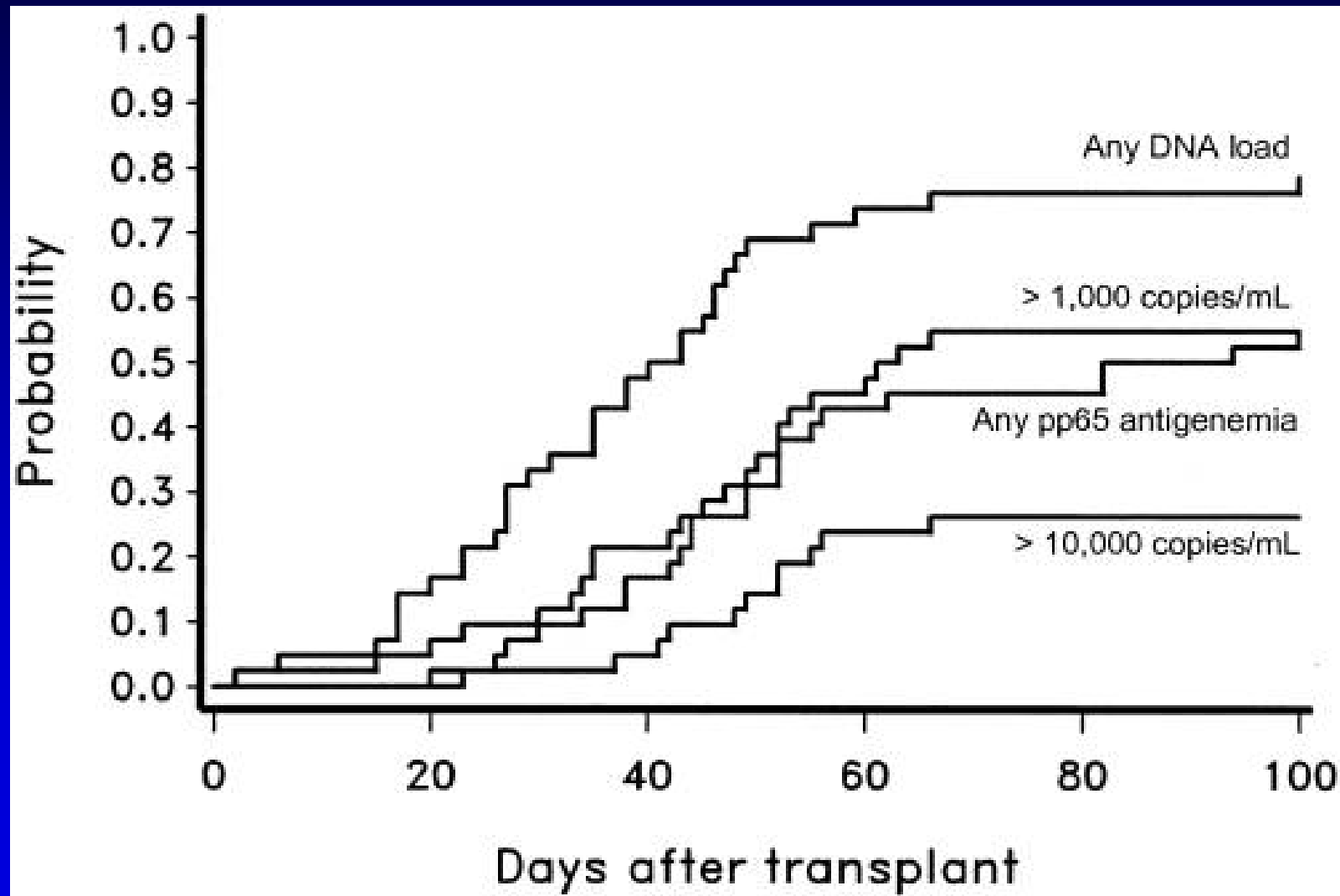
Viral yük – hastalık ilişkisi



- Başlangıç viral yükü CMV hastalığı ile korele
 - Her 0.25 log₁₀ artış (OR 1.52 [1.13-2.05], $P=0.006$)
- Viral yükte artış hızı – CMV hastalığı ile korele
 - 0.33 vs 0.19 log₁₀ genom/ml gün, $P<0.001$
- 21.günde negatifleşmez ise tekrarlama riski yüksek

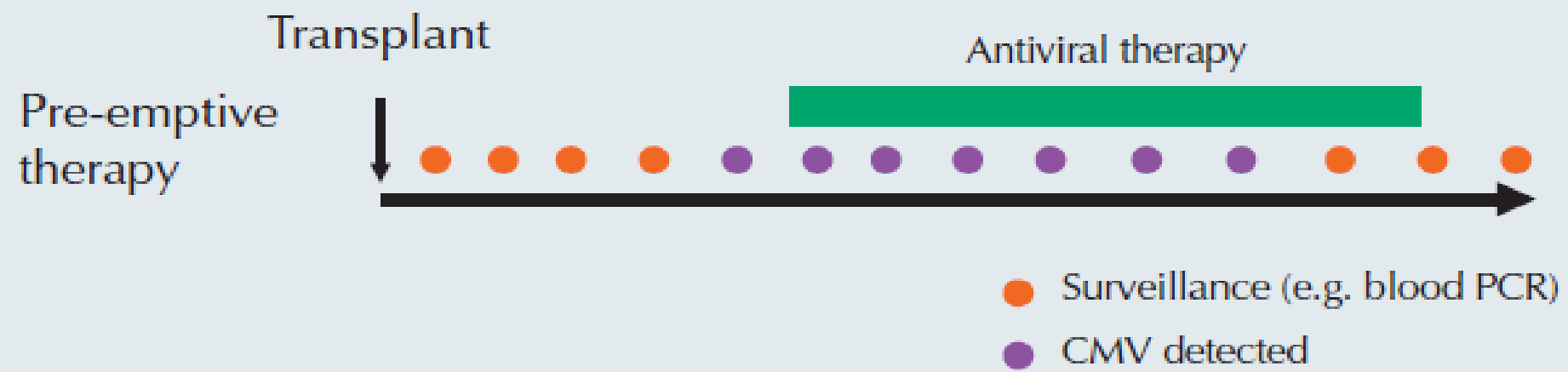
Emery VC et al. Lancet 2000;355:2032-2036.

Time to first detection by double-primer PCR at different levels versus pp65 antigenemia in CMV-seropositive H SCT recipients.



Primer CMV enfeksiyonunun önlenmesi

- Seronegatif vericiden kan
- Lökositi azaltılmış kan ürünleri ($< 5 \times 10^6/\text{unit}$) veya her ikisi birden
- Hangi stratejinin üstün olduğu belli değil



Transplant alıcılarında CMV monitörizasyonu: Testlerin eşik değerleri

Test	KHT/KİT	SOT
pp65	1 h / 2×10^5	10h / 2×10^5
Real-time PCR	- test limitine yakın ise bazalden 5 X artış - > 1000 kopye	2000-5000

Immuno-suppression	CMV doubling time	Risk Groups	CMV Plasma DNA Level to Start PET at FHCRC*	CMV Whole Blood DNA Level to Start PET at Karolinska Institute**
High	Short	Cord blood	Any level	1000 copies
		Allograft - High-dose steroids ⁺ - T cell depletion - Anti-T cell antibodies - CD34 selection	> 100 copies/mL	1000 copies
		Allograft - Low dose steroids - No T cell depletion or anti T cell antibodies	> 500 copies/mL > or 5-fold ↑ †	1000 copies
Low	Long	Allograft - after day 100	> 1000 copies/mL > or 5-fold ↑ †	1000 copies if GVHD Other individual assessment based on ↑

CMV pnömonisi - Tanı

- CMV' nin BAL veya AC dokusunda tespiti gerekli
- Virus kültürü, histopatoloji, immunohistokimyasal analiz veya in situ hibridizasyon
- PCR tek başına aşırı duyarlı
 - BAL' da yüksek değerler ? (> 500.000 kopya ?)

CMV pnömonisi

- Intersitisiyel infiltratlar (± parankimal konsolidasyon), mikronodüller (< 5 mm), % 20 plevral effüzyon
- BAL sitoloji – immunboyama : spesifik, duyarlık düşük
 - Duyarlık 88.9%
 - Özgüllük 98.6%
 - PPD 72.7%
 - NPD 99.5%

Performance characteristics of bronchoalveolar lavage diagnostic modalities

Method	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Shell vial culture	99	67–83
Cytology	25–73	100
In situ hybridization	55	94
Immunohistochemistry	73–89	77–99
Pulmonary cytomegalovirus viral load	100	91–99

CMV pnömonisi

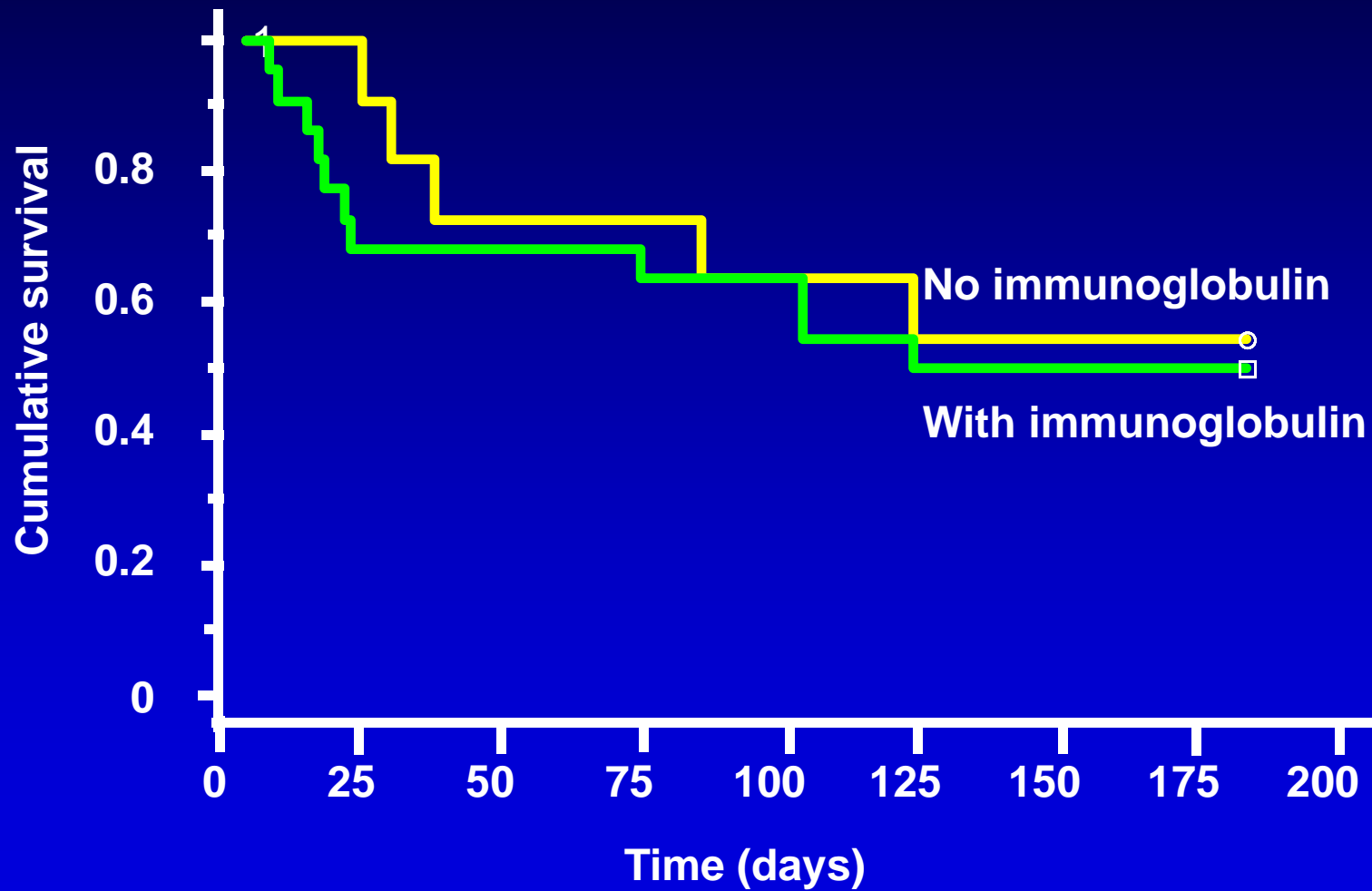
- Allo KHT: Profilaksi ile daha geç: 49-188 gün
- Auto KHT: Bimodal - % 69 erken: 17 g (5-26)
% 31 geç: 209 g (138–329)

Bone Marrow Transplant 2001;27:877– 81.

CMV hastalığı tedavisi

- Pnömoni
 - iv ganciclovir \pm IVIG (CMV-Ig üstünlüğü yok)
 - 21-28 gün, 4 hf idame
- GI hastalık
 - iv ganciclovir 3-4 hf, birkaç hf da idame
 - IVIG' nin rolü yok
 - % 30 rekürrens, sekonder profilaksi
- CMV retinit
 - iv tedavi \pm intraokuler ganciclovir
 - İkincil tedavi - fomivirsen

Survival in CMV GI disease



CMV hastalığının önlenmesi

Pre-emptive strateji - 1

- Allo KHT:
 - Profilaksi alsın almasın tüm hastalar
 - Hf' da 1, 10 g - en az 100. güne dek Ag, DNA veya RNA
 - Akut / kronik GVHD, erken dönemde CMV enfeksiyonu varsa, mismatched veya akraba dışı TX' da – daha uzun monitorizasyon
 - Pre-emptive tedavide **iv gansiklovir** veya **valgansiklovir ilk seçenek**, foscarnet/ foscarnet – gansiklovir kombinasyonu ve cidofovir ikincil, leflunomide ve artesunate ??

CMV hastalığının önlenmesi

Pre-emptive strateji - 2

- D + / R – ise tercih edilecek strateji
- CMV negatifleşirse – en az 2 hf
- Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra direnç sözkonusu olmadan pp65 pozitif hücre sayısı veya DNA artabilir
- 2 hf sonunda hala tespit edilse bile idame tedavisi verilebilir
- CMV negatif olana veya 100.güne dek
- 2. hf sonunda CMV hastalığı bulguları veya Ag veya DNA düzeyinde artış – tedavi değişikliği

CMV hastalığının önlenmesi

Pre-emptive strateji - 3

- Hematolojik malignansi ve Auto KHT: bazı yüksek riskli gruplar dışında monitorizasyon önerilmez
 - **Yüksek risk:** TBI, son 6 ayda fludarabine, cladribine veya alemtuzumab almış, CD34 seçilmiş graft, yüksek Ag ve DNA düzeyleri
- Pre-TX CMV enfeksiyonu olanlarda çok yüksek TX sonu ölüm riski
 - TX geciktirilmeli, sekonder profilaksi

CMV hastalığının önlenmesi

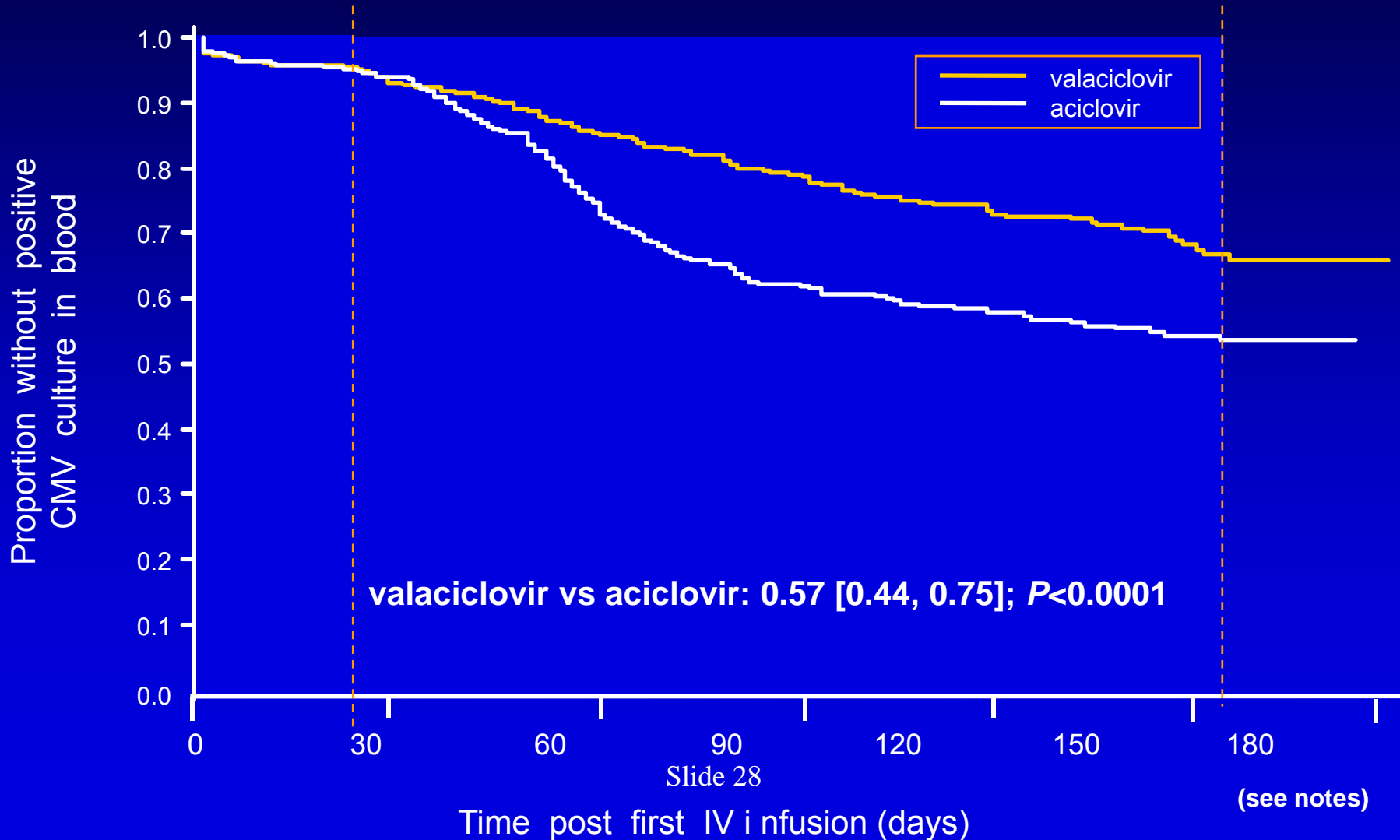
Profilaksi

Asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, iv gansiklovir

- Yüksek riskli Allo KHT (D-/R+, kordon kanı, uyumsuz)
- İlaç toksisitesi fazla (Ganc. ile fazla viral – bakt. enf)
- iv ganciclovir ile monitorizasyon gerekmez (Acy ve Vala ile gerekli)
- Geç CMV enf/hst ?
- İlaç direnci
- Bittikten sonra 1/ay CMV bakılmalı (yıl sonuna dek)
- Diğer herpesvirusların reaktivasyonunu da önler
- Alemtuzumab alanlarda valganciclovir, valacyclovir'den daha etkili (myelosupresyon ?)

Blood 2007;111:1816–1819.

Risks of CMV viraemia with aciclovir versus valaciclovir prophylaxis



Profilaksi süresi ?

- Allo KHT sonrası 100. günde CMV' e özgül immun düzelmeyi ölçüp, ona göre profilaksiyi sonlandırıp – sonlandırmama kararına yönelik pilot çalışmalar

Bone Marrow Transplant 2007;40(9):865–9.

Geç CMV hastalığı (> 100 gün)

- Japonya

Antijenemi

- R CMV (+)
- Alemtuzumab
- Kronik GVHD
- Yüksek doz steroid

Geç antijenemi % 53

“ hastalık % 8

Int J Hematol 2008;87:310–318

- MD Anderson

- Uyumlu akraba - ama GVHD veya uyumsuz graft (GVHD' den bağımsız)
- > 2 erken reaktivasyon
- CMV-seronegatif graft ve/veya KHT sonrası 100. günde lenfopenik kalmak

BMT 2007;40: 125–136

İlaç direnci

- KHT' da nadir
- Risk faktörleri:
 - Uzun (aylarca) antiviral almak
 - Derin immunsupresyona bağlı intermittant düşük düzeyli viremi
 - Suboptimal ilaç düzeyleri
 - Daha önce CMV immunitesi olmaması

İlaç direnci

- Gancyclovir: Fosforilasyon yapan UL97 kinaz gen mutasyonları, nadiren UL54 ile kodlanan DNA polimeraz
- Foscarnet: UL97 mutasyonlarından etkilenmiyor, UL54 mutasyonları
- Cidofovir: fosforilasyon gerekmiyor, bazı UL54 mutasyonları gancyclovir ile çapraz direnç

Foscarnet

- 90 mg/kg/g iv – 2' e bölünerek
- Yan etkiler:
 - Renal yetmezlik
 - Ca, Mg ve P ↓
- Bu parametrelerin yakından izlemi ve oral destek gerekiyor

Cidofovir

- 5 mg/kg – haftada bir, 2 hf
- Takiben 2 hf' da bir
- iv doz öncesi 2 g oral probenesid
- Renal proksimal tubuler hasar – irreversibl olabilir, probenesidsiz verilirse dializ ihtiyacı doğabilir

	Profilaksi	Pre-emptif tedavi
Hasta seçimi	% 100 - Hepsi	% 30 – Yüksek risk
Süre	90-100 gün	14-21 gün
Tarama maliyeti	- / ?	++
İlaç maliyeti	+++	+
Lojistik	Kolay	Zor
Toksisite potansiyeli	Yüksek	Düşük
Geç CMV hastalığı	++	-
Direnç	Yüksek	Düşük