

Transplant Alıcılarında Viral İnfeksiyonlar

Dr. Dilek Çolak

Dr. Filiz Günseren

Dr. Esin Şenol

Transplant Alıcılarında Viral Enfeksiyonlar

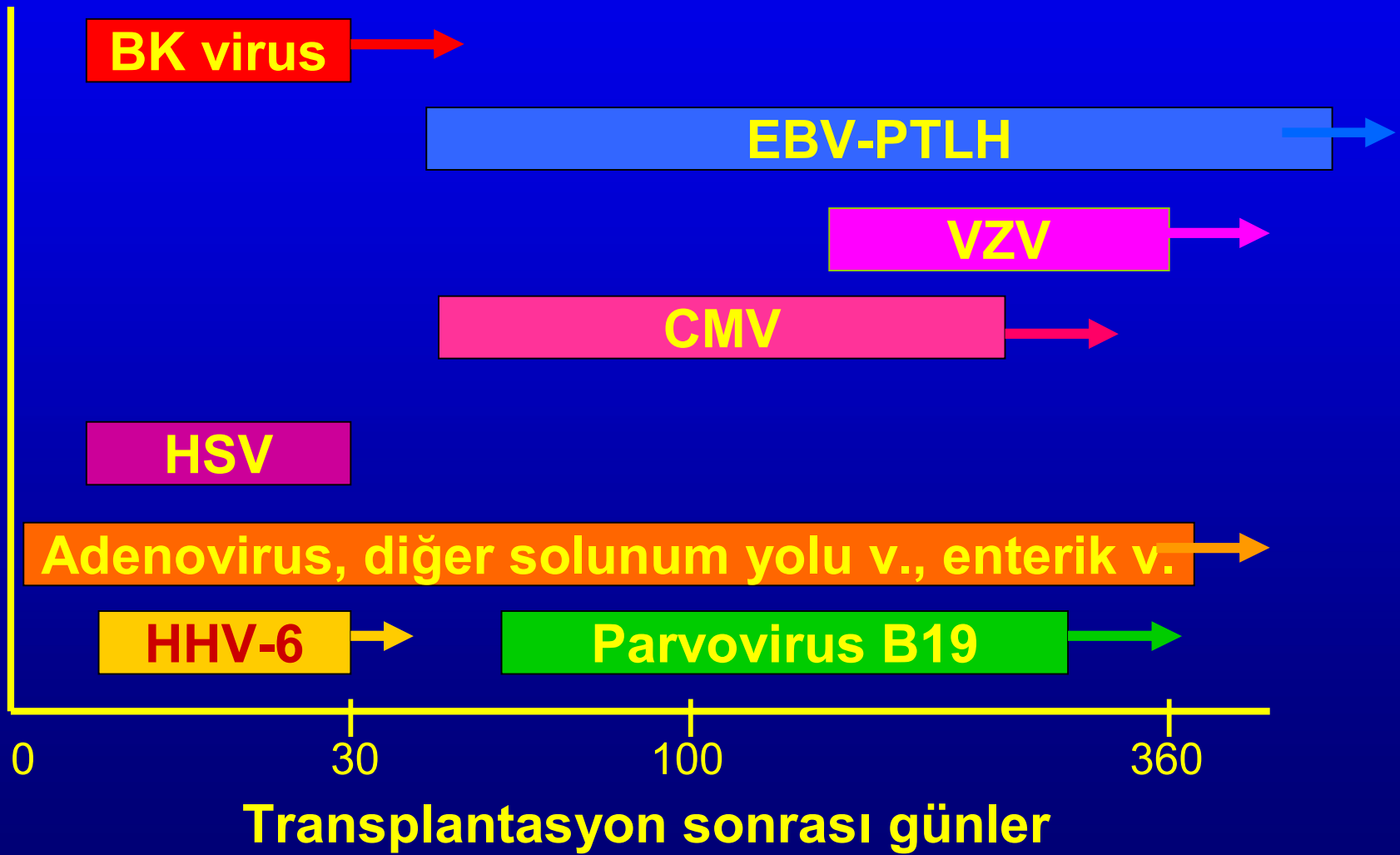
**Viral
enfeksiyonlar**

İmmünsüpresif ilaçlar

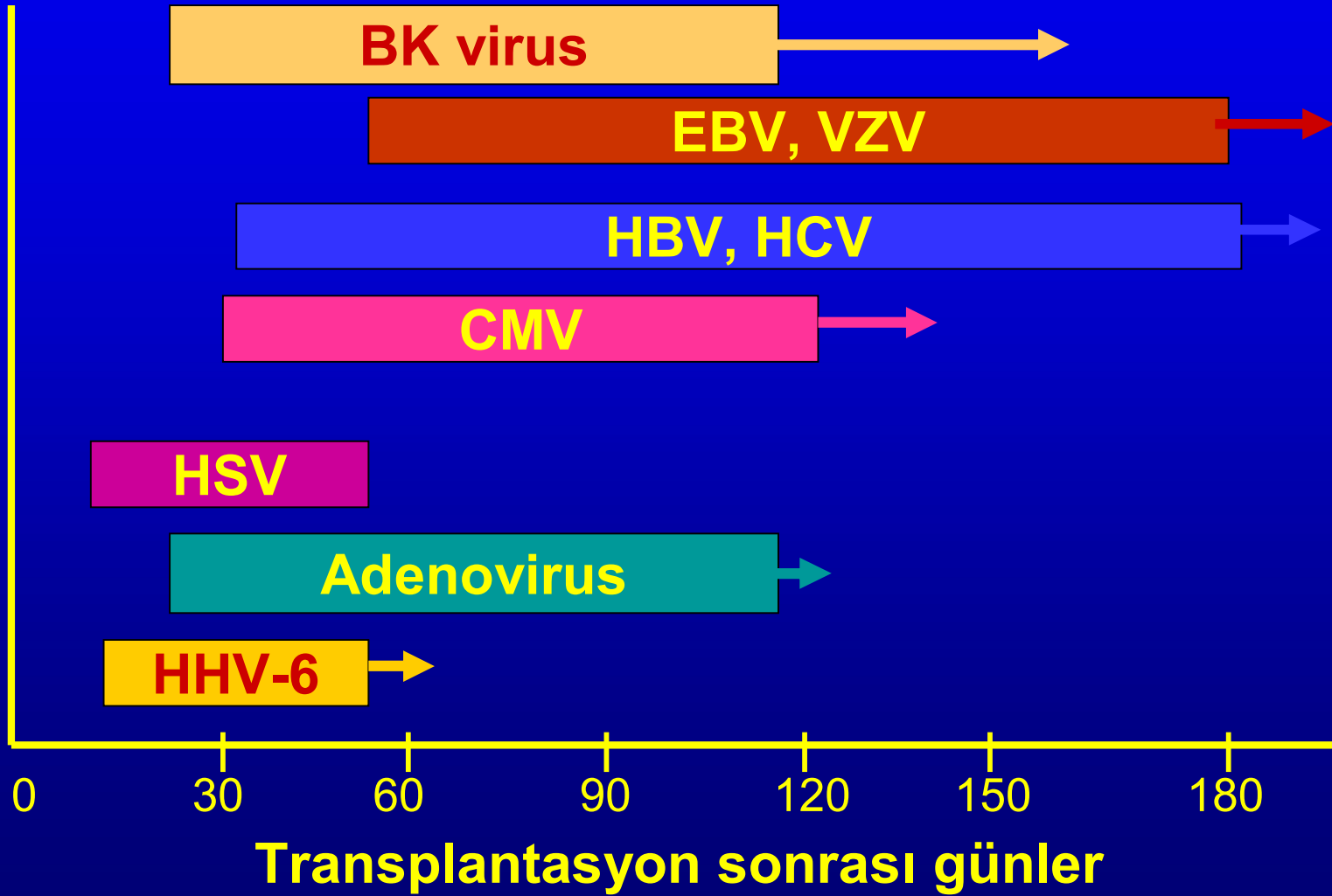
Greft rejeksiyonunun
önlenmesi

Başarılı organ transplantasyonu

KHT/KİT Alıcılarında Viral Enfeksiyonlar



SOT Alıcılarında Viral Enfeksiyonlar



Olgu 1

- ALL yönünden remisyonda olan hastaya allojeneik KHT yapılıyor
- KHT sonrası valasiklovir ile antiviral profilaksi başlanıyor
- Olguda, KHT'den 2 ay sonra ateş ve diffüz bilateral pulmoner infiltrasyon gelişiyor.

SORU 1: Etken olarak ne düşünürsünüz?

A. Bakteriyel

B. Fungal

C. Viral

Olgu 1

SORU 2: Tanı için hangi örnek incelenmelidir?

A. Balgam

B. BAL

C. AC biyopsisi

D. Kan

Olgu 1

-Bilateral pulmoner infiltrasyon \Rightarrow Pnömoni \checkmark

BAL, kan, AC biyopsisi

Bakteriyolojik incelemeler **Negatif**

Fungal incelemeler **Negatif**

Viral incelemeler

SORU 3: Hangi virus?

A. CMV

B. Adenovirus

C. Influenza v

Olgu 1

Pnömoni:

(+) Laboratuvar bulguları

BAL → CMV PCR +

Kan → CMV antijenemi → $67/2 \times 10^5$ PKL

Plazma CMV PCR → 2978 kopya/ml

AC biyopsisi → CMV+

Cytomegalovirus (CMV)

- Transplant alıcılarını etkileyen en önemli patojen
 - Direkt etkileri: klinik enfeksiyonlar; mononükleozis, pnömoni, hepatit, kolit, pankreatit, retinit ve diğerleri
 - Indirekt etkileri: allogreft hasarı, akut rejeksiyon, ateroskleroz, bronşiolitis obliterans, diabetes mellitus, sistemik immünsüpresyon, fırsatçı enfeksiyonlar, virus etkileşimleri (HCV, HHV-6, EBV vb)

CMV: enfeksiyonun kaynağı

- Üç temel kaynak
 - Allogreftte veya transfüzyonla verilen lökositlerde latent CMV bulunması (V+)
 - CMV seropozitif alıcıda endojen virusun reaktive olması
 - Virus replikasyonu ve saçılımı olan kişi ile yakın temas sonucu yeniden enfekte olmak
- TNF gibi proinflamatuvar sitokinler latent virusun reaktive olmasında önemli rol oynar

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; alıcılarda hastalık ~%20-40
- Reenfeksiyon (süperenfeksiyon)
 - Verici ve alıcı CMV seropozitif. Reaktifte olan virus verici kaynaklıdır; alıcılarda hastalık ~%25

CMV: SOT alıcılarında risk faktörleri

- İmmünsüpresif tedavi
antilenfosit/antitimosit preparatlar
- V/A serolojik durumları

<u>KC tx:</u>	<u>CMV enf (%)</u>	<u>CMV hast (%)</u>
V-/A-	8-10	10-22
V-/A+	49-79	10-31
V+/A-	77-93	61-79
V+/A+	59-71	23-54

CMV: KHT/KİT alıcılarında risk faktörleri

- T hücre depleasyonu yapılmış nakiller
- İmmünsüpresif tedavi
- A+ olması

CMV: Transplant alıcılarında tanımlar

CMV enfeksiyonu: Herhangi bir semptom olmaksızın virusun veya viral antijenlerin veya viral nükleik asitlerin kan, vücut sıvıları veya dokulardan izole edilmesi

CMV hastalığı: CMV enf+SEMPTOM

a) CMV sendromu: Ateş, halsizlik, iştahsızlık, lökopeni, trombositopeni, transaminaz ↑ (x2)

b) İnvaziv organ hastalıkları: AC, KC, pankreas, böbrek, GIS vb tutulumu

Transplant Alıcılarında CMV Hastalığı

Hastalık	SOT	KİT/KHT
CMV send	√	
Pnömoni	√(özl AC tx)	√(en sık)
Hepatit	√(özl KC tx)	√
GIS hast.	√(özl İB tx)	√
Pankreatit	√ (özl pankr tx)	√
Böb hast	√ (özl böb tx)	√

SORU 4: CMV viral yük düzeyinin yüksek olması klinik hastalıkla ilişkilidir

- A. Katılıyorum
- B. Katılmıyorum

Konakta CMV Replikasyonu

- **Oldukça dinamik**

CMV DNA x 2 \Rightarrow 1 gün

In vivo hızlı replike olan bir virus!

- **Yüksek viral yük düzeyi \Rightarrow direkt etkiler**

Hastalık riski \uparrow - Tedavi süresi \uparrow - Rekürrens oranı \uparrow

- **Düşük viral yük düzeyi \Rightarrow indirekt etkiler**

Emery VC et al. J Exp Med 1999

Humar AP, et al. J Infect Dis 2002

Razonable R, et al. J Infect Dis 2003

Transplantasyon Sonrası CMV Etkilerinden Korunma

1. Profilaksi Asiklovir, valasiklovir, gansiklovir, valgansiklovir

- Tüm hastalara 3-6 ay uygulanır

2. Pre-emptif tedavi

Yüksek riskli hastalar (V+/A-, kadavra, uyumsuz)

- Monitörizasyona gerek yok (yüksek riskli hastalar?)
- İlaç toksisitesi fazla
- Geç CMV enf/hst
- İlaç direnci
- Bittikten sonra 1/ay CMV bakılmalı (yıl sonuna dek)
- Diğer herpesvirusların reaktivasyonunu önler

Tx Sonrası CMV Etkileri-Korunma

2. Preemptif tedavi

Gansiklovir, valgansiklovir

- İlk 3-4 ay 1-2/hafta viral enf izlemi sıkı monitörizasyon şart!
- Hastalık gelişeceği düşünülenlere antiviral tedavi
- İlaç toksisitesi az
- Tedavi için geç kalınabilir
- Geç CMV enf/hst?
- İlaç direnci ?

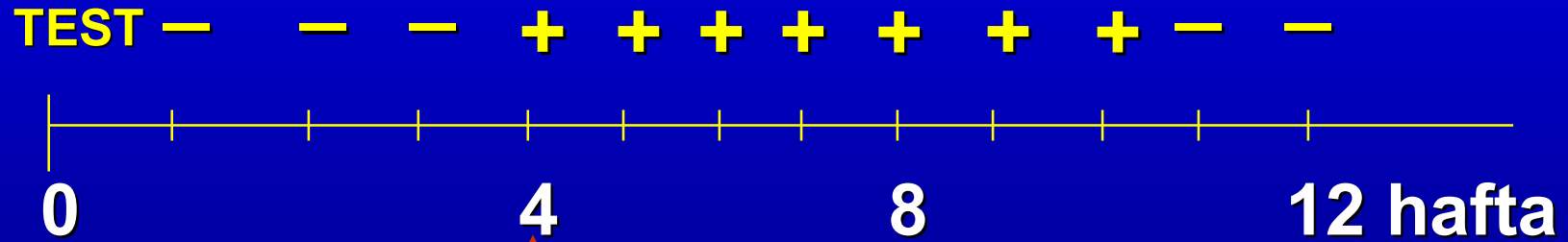


CMV hastalığı gelişecek hastaların önceden belirlenerek yalnızca bu hastalara kısa süreli antiviral uygulanması

Preiksaitis JK, et al. Am J Transplant 2005

Pre-emptif Tedavi

CMV hastalığı



Pre-emptif tedavi başlanabilir

Tx Sonrası CMV Etkileri-Korunma

- Profilaksinin subklinik enf üzerine etkileri:

Kalp tx alıcısı 66 hasta;

45 A+ → standart profilaksi (gansiklovir)

21 V+/A- → yoğun profilaksi
(gansiklovir+valgansiklovir+CMV IgG)

CMV enf

%94.0

%73.0

p=0.038

Düşük düzeydeki CMV enf indirekt etkileri ile ilişkili!

Rejeksiyon ↓

Allogreft vasküler hst ↓

Tx Sonrası CMV Etkileri-Korunma

PROCEEDINGS
— OF —
THE ROYAL
SOCIETY

B

FirstCite®
e-publishing

Proc. R. Soc. B
doi:10.1098/rspb.2006.3506
Published online

Modelling cytomegalovirus replication patterns in the human host: factors important for pathogenesis

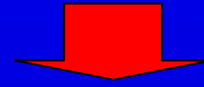
Roland R. Regoes¹, E. Frances Bowen², Alethea V. Cope², Dehila Gor²,
Aycan F. Hassan-Walker², H. Grant Prentice³, Margaret A. Johnson⁴,

Eşit miktarda virus sirkülasyonu olduğunda uzun süreli düşük düzey viremi viral piklerden daha önemli!

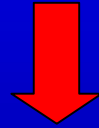
*Department of Infection, Department of Haematology, and Department of Medicine,
Royal Free and University College Medical School, Hampstead Campus, UCL, London NW3 2QG, UK*

Human cytomegalovirus can cause a diverse range of diseases in different immunocompromised hosts. The pathogenic mechanisms underlying these diseases have not been fully elucidated, though the maximal viral load during infection is strongly correlated with the disease. However, concentrating on single viral load measures during infection ignores valuable information contained during the entire replication history

CMV: Transplant alıcılarında tanı ve monitörizasyon

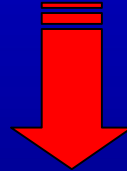


Viral enfeksiyonlar



Seroloji yetersiz!

Tanı



- Kantitatif testler
- Nükleik asit tayinine yönelik testler (Moleküler testler)

CMV: Tanıda Kullanılan Testler

- 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 (NASBA)

2. Hibridizasyon temelli testler

- Hybrid capture DNA testi

CMV: Transplant alıcılarında tanı

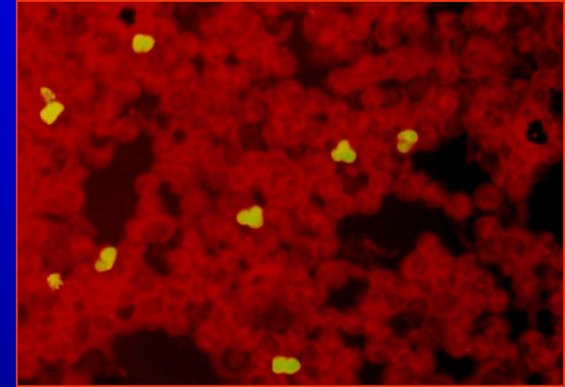
- pp65 antijenemi
- Moleküler testler

- Erken tanı, hastalık gelişecek olanların öngörülebilmesi
- Viral yük takibi
- Tedaviye yanıtın izlenmesi
- İlaç direncinin saptanması

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



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



CMV: Tanıda Kullanılan Testler

➤ Kalitatif PCR

- Pozitif/negatif sonuç
- Seropozitiflerde latent virus saptanabilir
- Seronegatiflerde tanı için uygun
- BOS gibi hücresiz örneklerde tanıya yardımcı

- gB,
- UI 54 DNA polimeraz,
- çok erken gen bölgelerine spesifik

NPD: %100

Antalya kent merkezinde CMV seropozitivite oranı %93.6 !

CMV: Tanıda Kullanılan Testler

➤ **Kantitatif PCR**

- Ticari

Cobas Amplicor CMV Monitor
Gerçek zamanlı PCR

- Lab tasarımı

Gerçek zamanlı PCR

- gB, UL54, IE vb

- **Standardizasyon ?**
- **İnternal kontrol ?**
- **Saptanan viral yükün klinik önemi ?**
- **Farklı hedef nükleik asit seçimi, farklı klinik örnek kullanımı, farklı test koşulları nedeni ile testler arası duyarlılık, özgüllük farklı, laboratuvarlar arası sonuç karşılaştırma zor**

Olgu 1: ALL, allojeneik KHT, valasiklovir profilaksisi, KHT'den 2 ay sonra pnömoni +

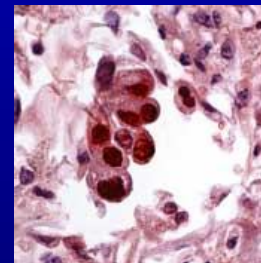
(+) Laboratuvar bulguları

BAL → CMV PCR +

Kan → CMV antijenemi → $67/2 \times 10^5$ PKL

Plazma CMV PCR → 2978 kopya/ml

AC biyopsisi → CMV+



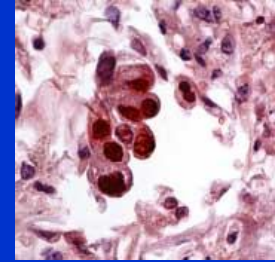
Olgu 1

CMV pnömonisi

Semptom+

AC dokusunda CMV varlığı (kültür/histopatoloji)

±



**Kan/BAL'da CMV varlığı
(antijenemi/DNA/RNA/kültür+)**

Ljungman P, et al. Clin Infect Dis 2002

Humar A, et al. Am J Transplant 2006

Olgu 1:

- Gansiklovir IV başlanıyor. CMV antijenemi testi ile takip (1/hft) ediliyor. Bir hafta sonra CMV antijenemi $\rightarrow 172/2 \times 10^5$
(önceki sonuç $67/2 \times 10^5$)

SORU 5: Bu sonuç karşısında ne yaparsınız?

A. Gansiklovire direnç düşünürüm

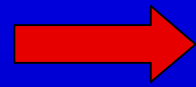
B. Gansiklovire devam ederim, dozu artırırım

C. Aynı dozda gansiklovire devam ederim, CMV plazma PCR testi isterim

Olgu 1

Tedavi takibi:

- Plazma CMV PCR testi isteniyor



PCR inhibitörü

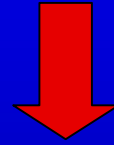
SORU 6: PCR testleri için kan hangi tüpe alınmalıdır?

- A. Jelli tüp
- B. EDTA'lı tüp
- C. Heparinli tüp
- D. Sitratlı tüp

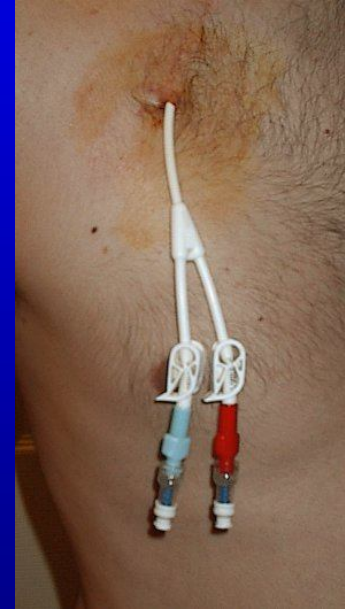
Olgu 1

PCR inhibitörü

Heparin



Hickman kateterinden
kan alınmamalı !!



Olgu 1

Test	0. gün	7.gün	21. Gün
pp65	67/2x10⁵	172/2x10⁵	Negatif
CMV PCR	2978 k/ml	752 k/ml	Negatif

➤ **CMV pp65 antijenemi testi:**

- Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra direnç sözkonusu olmadan pp65 pozitif hücre sayısı artabilir, tedavi bitiminde test negatifleşmelidir. Tedavi öncesinde sentezlenmiş pp65'lerin PMNL'ler tarafından fagosite edilmesine bağlıdır. Bu tip hastalarda kantitatif CMV PCR testi ile takip daha uygundur, çünkü tedavi başladıktan sonra direnç yokluğunda viral yük düşmeye başlar.

Nichols WG, et al. Blood 2001

Gerna G, et al. J Virol 2000

Gerna G, et al. Stem Cell Transplant 2005

Transplant alıcılarında CMV enf/hastalıklarının tanısı ve izlemi

SORU 7: Tx alıcılarında viral yük saptayarak virolojik monitörizasyon ve antiviral tedav monitörizasyonu için aşağıdaki testler kullanılabilir

- pp65 antijenemi testi
- Kantitatif sonuç veren moleküler testler

A. Katılıyorum


B. Katılmıyorum

Transplant alıcılarında CMV monitörizasyonu: Pre-emptif tedvi ve profilaksi alan yüksek riskli hastalar

- **Transplantasyon sonrası ilk 3-4 ay izlem:**
 - Haftada 1-2 defa kanda pp65, kant-PCR
- **Transplantasyon sonrası 4-12 ay izlem:**
 - Klinik endikasyonda pp65, kant-PCR
 - Ayda 1 defa pp65, kant-PCR
 - Geç CMV hastalığı akılda tutulmalı!

Transplant alıcılarında CMV monitörizasyonu: Testlerin eşik değerleri

Test	KHT/KİT	SOT
pp65	$1/2 \times 10^5$	$10/2 \times 10^5$
Cobas	400 k/ml	1000 k/ml

- Transplantasyon sonrası ilk 3-4 ay izlemde:
- Test sonucu \geq eşik değeri  Preemptif tdv
- Tdv bitiminde viral yük negatifleşmeli veya önemli oranda düşmeli

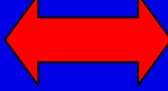
Olgu 2

- 31 y, kadın hasta, gazeteci
- İstanbul'da oturuyor. 3 ay önce Akdeniz Üniversitesi Hastanesi ONM'de böbrek tx ✓
- Haftada bir kontrole geliyor. Son kontrol 04/02/08
- 06/02/08'de halsizlik yakınması ile nefroloğunu arıyor ve CMV DNA baktırması isteniyor
- İstanbul'da bir merkezde CMV DNA: 10^6 kopya/ml.

Olgu 2

- Hasta Antalya'ya çağrılıyor
- 08/02/2008
 - FM: N
 - Tam kan sayımı: N
 - Kan biyokimyası: N
- Valgansiklovir ⇒ onay için ⇒ İnfeksiyon Hast. Uzm.
 - (1 kür tdv ~ 2500 YTL)

Olgu 2

İnfeksiyon Hast. Uzm.  Klinik Mikrobiyoloji Uzm.

SORU 8: ÖNERİNİZ NEDİR?

- A. Valgansiklovir başlanmasını öneririm
- B. 04/02/08'deki CMV DNA sonucuna bakarım
- C. Kanında CMV DNA bakarım, valgansiklovir başlatmam
- D. Semptomu yoksa birkaç gün bekleyip sonra CMV DNA bakmayı öneririm
- E. CMV antijenemi testi yaparım

Olgu 2

- AÜH 04/02/08 CMV DNA: Negatif

SONUÇ

- İstanbul'da gerçek zamanlı PCR ile çalışılmış

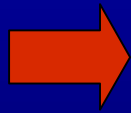
Hastalar hep aynı testle izlenmeli

Böb tx için preemptif tedavi eşik değeri bilinmiyor

- AÜH 08/02/2008 Kontrol gelemiyorsa aynı testi kullanan bir

merkeze yönlendirilmeli
CMV DNA: Negatif

CMV antijenemi testi: Negatif



Hasta evine gönderildi. Prognozu çok iyi.
Köşe yazılarını halen aksatmadan yazıyor

CMV infeksiyonlarının tanısı: Transplant alıcılarının monitörizasyonu

Antijenemi eşik değerlerine karşılık gelen
GZ-PZR değerleri

Araştırmacı	Ag değeri	Eşdeğer GZ-PCR değeri
Li H	$10/2 \times 10^5$	4000 kopya/ml (tam kan)
	$1/2 \times 10^5$	1000 kopya/ml (tam kan)
Garrigue I	$10/2 \times 10^5$	2000 kopya/ml (tam kan)
Mengoli C	$10/2 \times 10^5$	799 kopya/ 2×10^5 PKL
	$1/2 \times 10^5$	130 kopya/ 2×10^5 PKL
Meyer-Koenig U	$10/2 \times 10^5$	125000 kopya/ 2×10^5 PKL
Gimeno C	$1/2 \times 10^5$	288 kopya/ml (plazma)

Li H, et al. J Clin Microbiol 2003

Garrigue I, et al. J Clin Virol 2006

Mengoli C, et al. J Med Virol 2004

Meyer-Koenig U, et al. Transplantation 2004

Gimeno C, et al. J Clin Microbiol 2008

CMV: kantitatif PCR temelli testler

Örnek	Sonuç (kopya/ml)	
	138 bç amplikon	578 bç amplikon
Serum	21395	1304
Plazma	25486	4366
Tam kan	13159	3697

Hedef nükleik asit dizisinin uzunluğuna bağlı olarak sonuç değişir

Olgu 3

- 30 yaşında bayan hastaya, AML nedeniyle siklofosamid ve tüm vücut ışınlamasını takiben 5 ay önce akraba olmayan bir vericiden uyumlu kök hücre nakli yapılıyor.
- GVHH profilaksisi için takrolimus + metotreksat veriliyor.
- 20. günde engrafman gerçekleşiyor.
- Valasiklovir ve trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi başlanıyor.

Olgu 3

- Hastada 48. günde deri ve gastrointestinal sistem GVHH gelişiyor.
- Prednizolon 2 mg/kg/gün başlanıyor. Haftalık azaltılarak 75. günde kesiliyor.

Olgu 3

- Haftalık CMV PCR takibi
- 65. günde CMV PCR +
- İki hafta valgansiklovir tedavisi veriliyor.
- İki hafta sonra CMV PCR negatifleşiyor ve valgansiklovir kesiliyor.

Olgu 3

- Hastanın 100. günde aktif enfeksiyonu ya da GVHH yakınmaları yok.
- Aylık kontrollerle taburcu ediliyor.
- 120. günde hasta döküntü ve ağızda kuruluk yakınmasıyla başvuruyor.

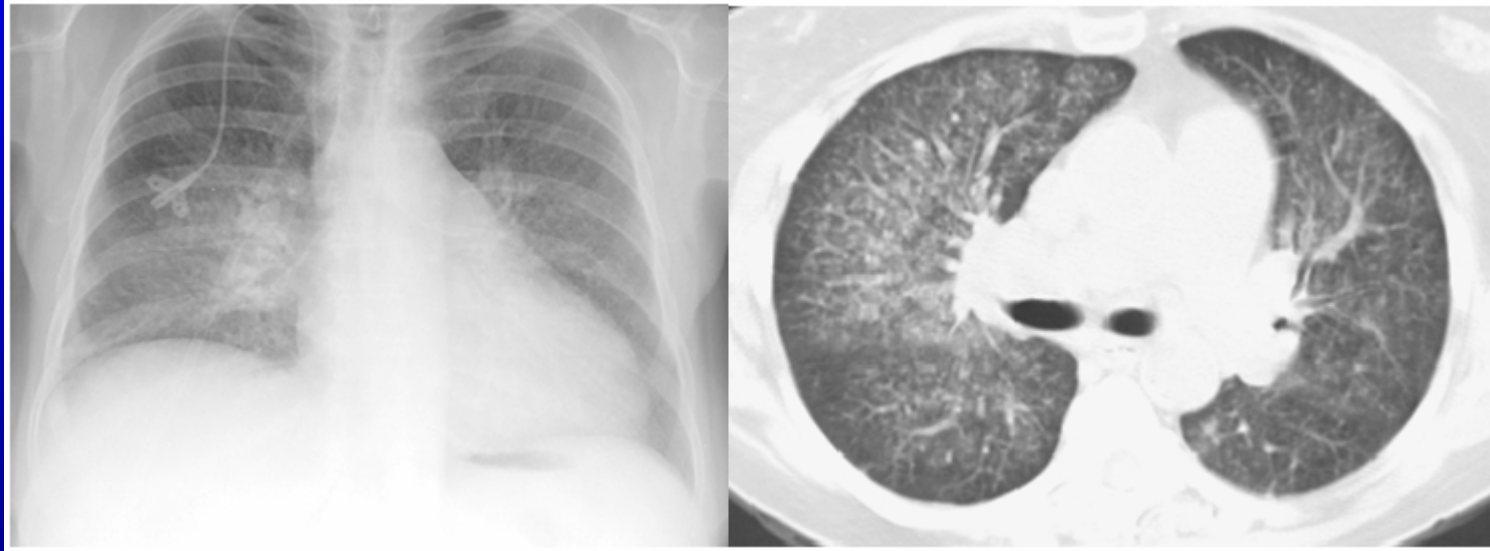


Olgu 3

- Cilt biyopsisi kronik GVHH ile uyumlu geliyor.
- Prednizolon 1 mg/kg/gün başlanıyor.
- 140. günde hastada subfebril ateş, kuru öksürük, hareketle artan nefes darlığı yakınması başlıyor.
- Akciğerde dinlemekle yer yer ince raller var.

Olgu 3

- Pnömoni saptanıyor



Olgu 3

SORU 9: Pnömoni etkeni CMV olamaz. Çünkü CMV pnömonileri genellikle 100. günden önce görülür.

A. Doğru

B. Yanlış

CMV enfeksiyonlarının değişen yüzü

- Geç CMV enfeksiyonları
Kök hücre naklinde geç CMV enf → %3-17
- Dirençli CMV enfeksiyonları

Geç CMV Enfeksiyonu/Hastalığı

- Transplantasyondan 3 ay sonra görülen CMV enfeksiyonu/hastalığı olarak tanımlanmaktadır.
- Primer enfeksiyon (V+/A-) ya da reaktivasyon şeklinde ortaya çıkabilir.
- Atipik bulgularla seyredebileceğinden hastalar geç tanı alabilir.
- Hastalar bu dönemde çoğunlukla kendi merkezlerinde takip edilmemektedir!

Olgu 3: Ayırıcı tanı

- PCP
- Legionella
- CMV
- Adenovirus
- Diğer respiratuvar viruslar
- Aspergillus
- Diğer

Olgu 3: Tanısal yaklaşım

- Plazma CMV PCR +
- BAL CMV PCR +
- Transbronşial biyopsi CMV +
- CMV pnömonisi tanısı alan hastaya gansiklovir başlandı.

SORU 10: Geç CMV enfeksiyonları için risk faktörleri nelerdir?

A. GVHH

B. Erken CMV enfeksiyonu + CMV spesifik immünite yetersizliği

C. Antiviral profilaksi (gansiklovir, valgansiklovir)

D. A+B+C

E. Tüm hastalar eşit derecede risk altındadır

Kimler Risk Altında?

- Allojeneik transplantasyon
- CMV seropozitif alıcı
- GVHH
- Yüksek doz steroid kullanımı
- CMV spesifik immünite yetersizliğinde erken CMV enfeksiyonu (< 100 gün)
- Lenfopeni
- Profilaksi alan hastalar
- Alemtuzumab kullanımı

Asaro-Mori Y ve ark. Int J Hematol 2008

Boeckh M ve ark. Blood 2003

SORU 11: 100 günden sonra geç CMV enfeksiyonlarını önlemek için;

- A. Antijenemi/PCR takibi ve preemtif tedavi yaklaşımı uyguluyorum.
- B. Klinik bulgulara göre CMV düşünüp araştırıyorum ve tedavi ediyorum.
- C. Yüksek doz asiklovir/valasiklovir profilaksisine devam ediyorum.
- D. Valgansiklovir profilaksisi uyguluyorum.
- E. CMV'den korkmuyorum geç kalmaktan korkuyorum.

**100 günden sonra geç CMV
infeksiyonlarını önlemek için;
Merkezlere arası karşılaştırma çalışması
sonuçları:**

- Antijenemi/PCR takibi ve preemtif tedavi yaklaşımı %79
- Klinik bulgulara göre CMV takibi %12
- Yüksek doz asiklovir/valasiklovir profilaksisi %3.3
- Valgansiklovir profilaksisi %1.2

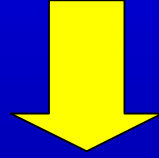
Türkiye'de durum?

Transplantasyon Sonrası CMV Kontrolü

- CD4+ ve CD8+ T lenfositler CMV kontrolünde önemli

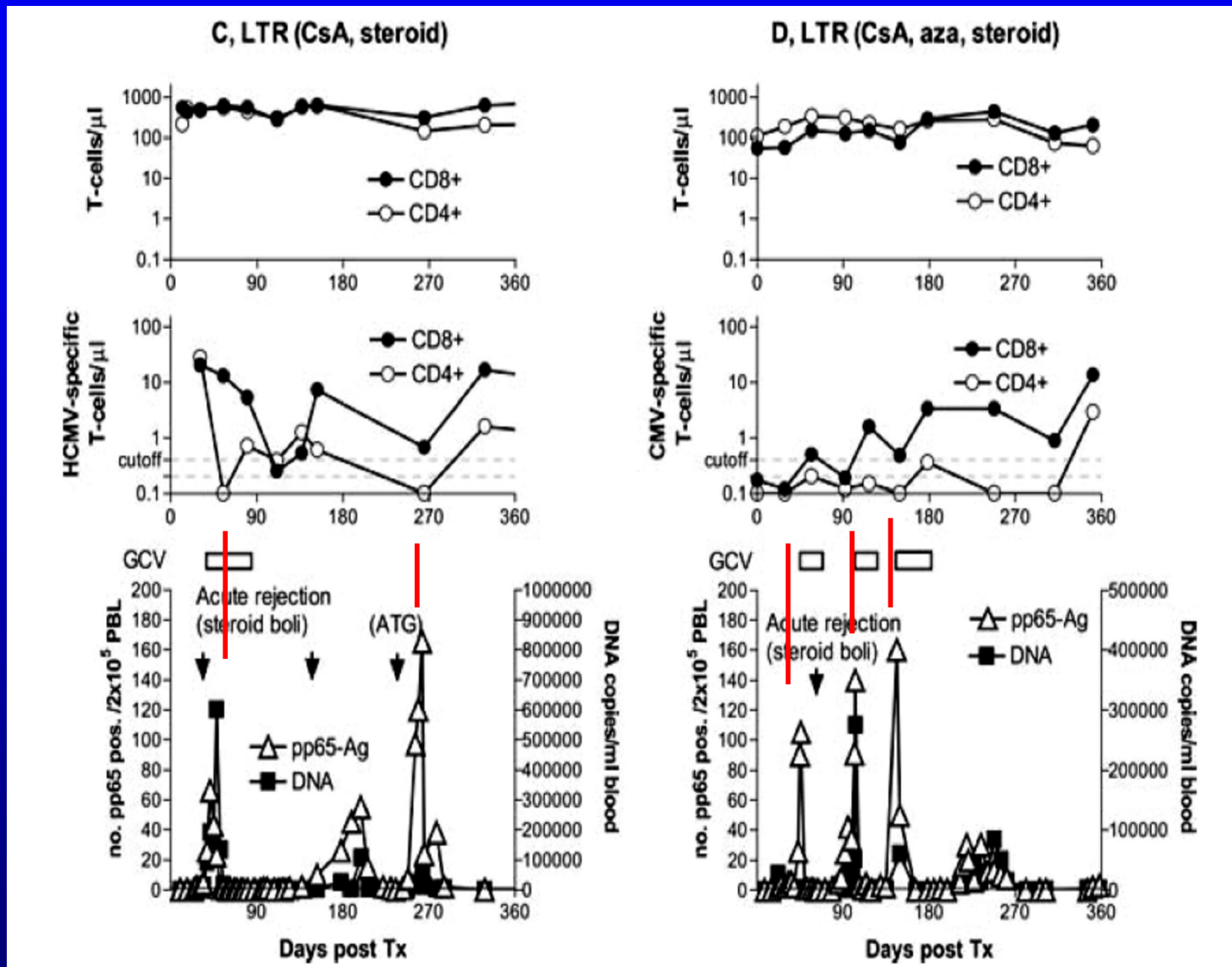
Spesifik hücresel immün yanıt ↓

“T hücre sayısı, fonksiyonları”



**VİRAL
İNFEKSİYON**

Transplantasyon sonrası CMV: Virolojik+İmmünolojik Monitörizasyon



Transplantasyon Sonrası CMV Kontrolü

- 58 allojeneik KHT alıcısı, 6 ay monitörizasyon
 - CMV DNA 1/hft PKL/tam kan
 - Intraselüler IFN- γ ölçümü 3, 4, 5, 6. ay

3. ayda CD8+ yanıtı olmayanlarda



geç CMV hastalığı gelişiyor

Olgu 4

- 4y, erkek, 1 ay önce KC tx
 - CMV IgG +
 - EBV, HCV, HBV, Toxoplasma seronegatif
- Verici 5y, erkek, trafik kazası
 - CMV, EBV, HCV, HBV, Toxoplasma seronegatif

Olgu 4

- İmmünsüpresif tedavi:
 - Takrolimus
 - MMF
 - 5 gün ATG ardından prednizolon
- CMV monitörizasyonu 1/hft
- Transplant sonrası ilk ay sorun yok

Olgu 4

Transplantasyon sonrası 35. gün:

- CMV monitörizasyonu
 - Düşük düzey CMV viremisi → 706 k/ml
- Hasta asemptomatik ve diğer lab testleri normal
- Yakın takip
- 5 gün sonra
 - CMV PCR: kanda viral yükte önemli ↑ → 2758 k/ml
 - Hasta asemptomatik
 - IV gansiklovir başlanıyor, 3 hft tdv
 - Tedavi bitiminde CMV PCR negatif

Olgu 4

Transplantasyon sonrası 3. ay:

- Hastada boğaz ağrısı +
 - Tonsillit +
 - Servikal lenfadenopati +

SORU 12: Tanı amacı ile hangisi yapılmalıdır?

- A. Boğaz kültürü
- B. CMV DNA PCR
- C. Adenovirus antijen testi
- D. Tonsillektomi
- E. EBV DNA PCR

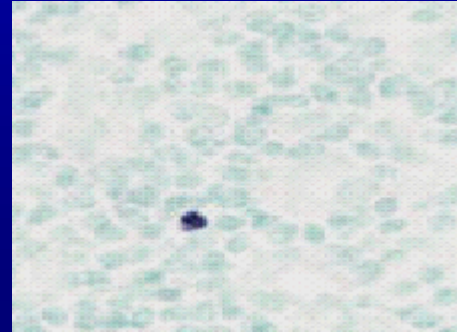
Olgu 4

Transplantasyon sonrası 3. ay:

- Tonsillektomi yapılıyor
- CMV DNA PCR negatif
- EBV DNA PCR 1.7×10^6 k/ml plazma
- Patoloji:

tonsilde B-hücre lenfoproliferatif hastalık +

EBER +



Olgu 4

- Tedavi
 - İmmünsüpresyon azaltılıyor
 - Anti CD20 tdv
- Hasta 3 yıl sonra hala remisyonda

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık: PTLH

- Tx sonrası immünsüpresif ilaçların etkisi sonucu EBV ile infekte B lenfosit proliferasyonunun spesifik CD8 T lenfositleri tarafından kontrol edilememesi sonucu lenfoid dokuda aşırı proliferasyon olması

Lokalize lezyon, çoklu organ tutulumu, sepsis, non-hodgkin lenfoma ...

%90 EBV

EBV PTLH

Risk faktörleri:

SOT

Primer infeksiyon

Tx tipi

İB, kalp-AC, KC

Ağır immünsüpresyon

Herpesvirus enf

KİT/KHT

Primer infeksiyon

HLA uyumsuz tx

Ağır immünsüpresyon

T hücre baskılanmış tx

Herpesvirus enf

EBV PTLH

- Mononükleoz benzeri klinik tablo
- Lenf nodları, tonsilde büyüme, lenfoma
- GIS, AC, beyin tutulumu olb
- Allogreft tutulabilir rejeksiyonla karışır

- Klinik tablo sıklıkla nonspesifik seyreder, gözden kaçır
- Erken tanıda tedavi daha kolay, geç dönemde ex olabilir

EBV PTLH

Post tx viral yük izlemi erken tanı koydurabilir mi?

Hangi gen hedef seçilmeli?

EBER/LMP/EBNA/BNRF1/BALF5/....

Hangi kan kompartmanında araştırılmalı?

Plazma/Tam kan/PKMNH/PKL

Semptomsuz normal konak ve tx alıcılarında EBV viral yükü araştırılmış mı?

EBV ilişkili PTLH'si olan hastalarda testlerin karşılaştırılması

Table 8: Comparison of individual EBV PCR assays

	Plazma EBV DNA ✓			Cellular EBV (Tam kan)			
	EBNA	EBER	LMP	EBNA	EBER	LMP	Panel
Sensitivity (%)	<u>77</u>	46	31	<u>77</u>	69	46	92
Specificity (%)	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	78	78	89	72
PPV (%)	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	72	69	75	71
NPV (%)	<u>86</u>	72	67	82	78	70	93

Transplantasyon sonrası EBV

Donör ve alıcının tx öncesi serolojisi bilinmeli

- En az 1/ay → 1 yıl
- Daha sonra selektif izlem
Yüksek viral yük vb
- Kantitatif moleküler test
- Plazma, tam kan?

Olgu 5

- 11y, kız, AML, akraba dışı KHT
- Busulfan+siklofosfamid+melfalan ile hazırlayıcı rejim
- Posttransplant 33. gün hemorajik sistit +

SORU 13: Hemorajik sistit etiyolojisi ne olabilir?

- A. İlaçlara bağlı
- B. BK virus
- C. Adenovirus
- D. CMV

Olgu 5

- Hidrasyon, irigasyon ve trombosit infüzyonu yapılıyor yanıt alınamıyor
- Sistoskopide noktasal ve yama tarzında yaygın kanama odakları +
- İdrar BKV DNA 2×10^{12} kopya/ml
- Plazma BKV DNA 6×10^4 kopya/ml
- İmmünsüpresyon azaltılıyor
- İntravezikal sidofovir uygulanıyor

Olgu 5

- İdrar ve plazma BKV yükü giderek azalıyor
- 13.gün plazma BKV DNA (-)
- 62.gün idrar BKV DNA (-)
- Hematüri (-)

Polyomaviruslar

- Polyomavirus hominis 1
BK virus
- Polyomavirus hominis 2
JC virus
- Simian virus 40
- KI virus
- WU virus
- MC virus

Polyomavirus BK: Epidemiyoloji

- Primer infeksiyon

Çocuklukta geçirilir

belirtisiz, grip benzeri

4y → %50 seropozitif

Erişkin → %80 seropozitif

- Latent infeksiyon

Böbrek, üriner epitel

Beyin, lenfositler??

Polyomavirus BK: Epidemiyoloji

- **Reaktivasyon**

- Sağlıklı kişiler, yaşlılık, hamilelik

reaktivasyon %0-20 → ↓ replikasyon

- İmmün yetmezlik

böbrek transplant alıcıları, KHT alıcıları vb.

reaktivasyon %5-60 → ↑ replikasyon

BKV tanı:

Marked Variability of BK Virus Load Measurement Using Quantitative Real-Time PCR among Commonly Used Assays[∇]

Noah G. Hoffman,¹ Linda Cook,¹ Ederlyn E. Atienza,¹ Ajit P. Limaye,^{1,2} and Keith R. Jerome^{1,3*}

TABLE 3. Quantitative-PCR results for measurement of BKV among urine specimens discrepant for one or more assays, calculated using the MPS standard

Patient	Subtype ^a	Expected result ^b	Result for primer/probe ^c :							
			V1	V2	V3	T1	T2	T3	T4	
062	IV	7.0				6.9	4.3	6.9	6.7	
152	III						4.6	0	3.8	
065	IV						3.8	5.7	5.4	
174	IV							5.1	4.6	
009	V							4.5	4.6	
139	Ia							4.7	3.7	
015	III							0	2.0	
242	Ia							4.4	3.9	4.4
055	Ia							4.4	4.3	3.1
090	V							3.9	3.7	3.9
013	III	3.5	3.5	3.5	3.6	3.4	0	3.2	0.7	
112	III	2.4	2.4	1.7	2.4	2.4	1.3	0	0.6	
010	III	2.2	2.3	1.7	2.1	2.1	0.4	0	-0.4	
175	III	2.1	2.0	1.5	2.3	1.9	0.5	0	-0.2	
034	ND	2.0	2.1	-0.9	0.7	0.7	0	2.0	1.6	
032	ND	2.0	1.6	0.3	0.8	1.7	-0.7	2.1	1.9	
026	ND	1.7	1.2	1.4	2.1	1.1	0	1.2	0	
162	ND	1.6	0.7	1.6	1.5	0	1.1	0.8	1.6	
094	ND	1.3	1.2	0	0.4	0	-0.2	1.3	1.3	
031	ND	1.2	0	1.1	1.3	0.0 ^d	0.7	0.6	0.9	

Standardizasyon!

Polyomavirus BK İlişkili Hemorajik Sistit

- KHT sonrası insidans %10
- Post tx 10. günden sonra ortaya çıkar, >1 hafta sürer
- Persisten BKVüri

Plazma BKV DNA $>10^4$ kopya/ml \Rightarrow Hemorajik sistit
OR = 21

Ardışık örneklerde idrar BKV DNA artışı $\geq 3\log_{10}$
 \Rightarrow Hemorajik sistit (NPD: %100, PPD: %28)

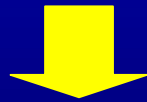
Erard V, et al. Blood 2005

Leung AYH, et al. Clin Infect Dis 2005

Polyomavirus BK İlişkili Hemorajik Sistit

- 140 KHT alıcısı
- Tx öncesi BKV IgG
 - ≤ 1:10 ⇒ idrar BKV DNA 2.26×10^3 k/ml (median)
 - ≥ 1:20 ⇒ idrar BKV DNA 2.47×10^8 k/ml (median)

≥ 1:20 ⇒ tx sonrası idrar BKV DNA artışı ≥ 3 log (p<0.001)



Hemorajik sistit

Pediatric Böbrek Tx Alıcıları: BKV Monitörizasyonu

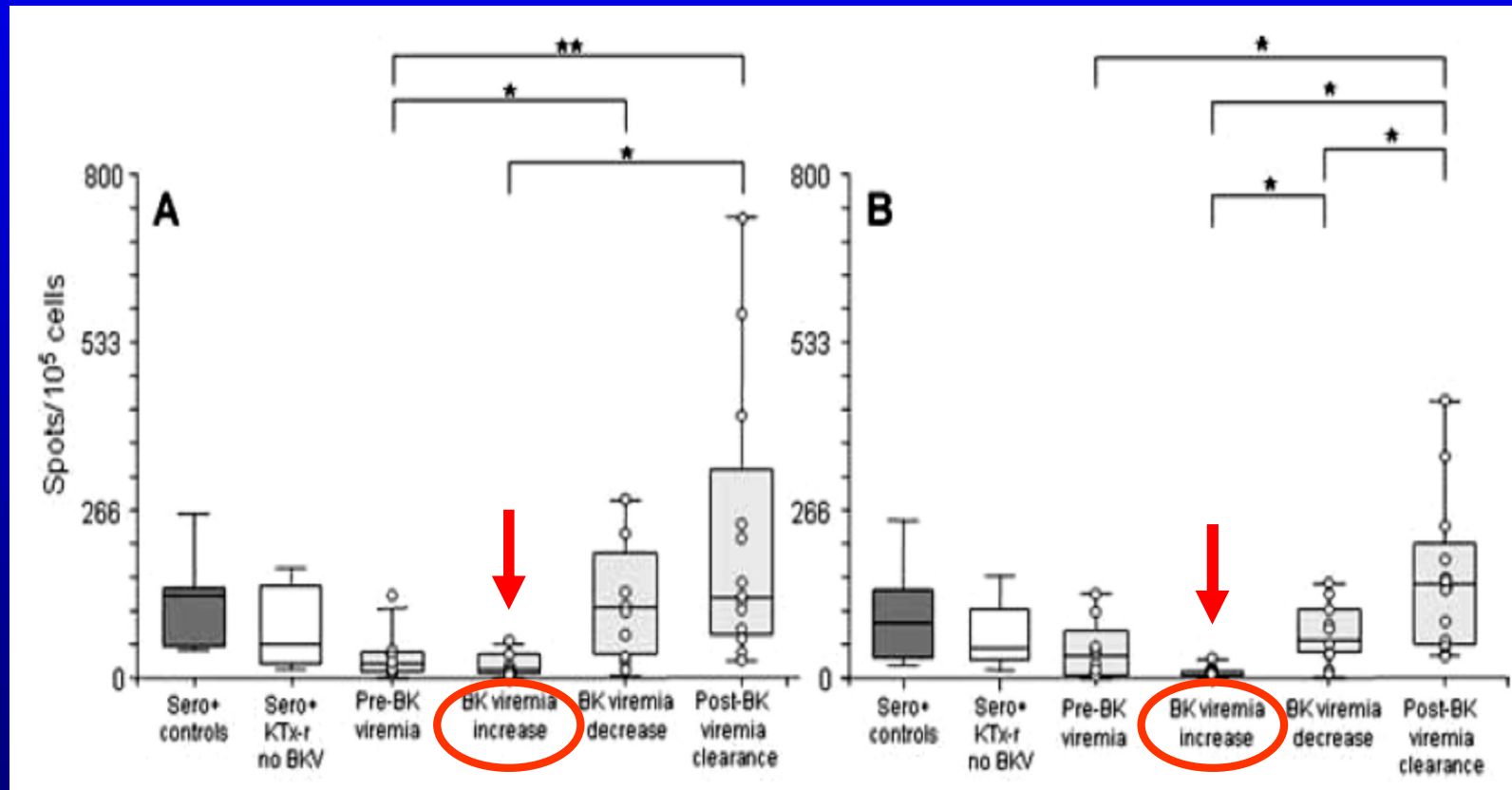


Figure 2: Prospective evaluation of BKV-specific cellular and humoral immune response in the viremic patients treated with reduction of immunosuppression. Data on the frequency of IFN γ -secreting lymphocytes (panels A and B) and virus-specific cyto-

SORU 14: Transplant alıcılarında viral enfeksiyonlar önemlidir. Virolojik tanı ve izlemde seçilen testin özellikleri çok iyi bilinmeli, hastaların virus spesifik immüniteleri de araştırılmalıdır

A. Katılıyorum

B. Katılmıyorum