KLİMİK 2015

XVII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

CMV ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL DURUM

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA KLİNİK SEYİR

Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi

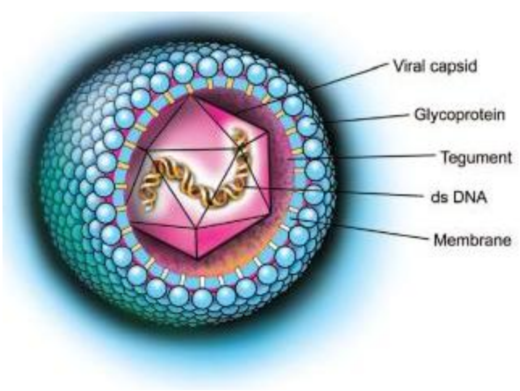
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

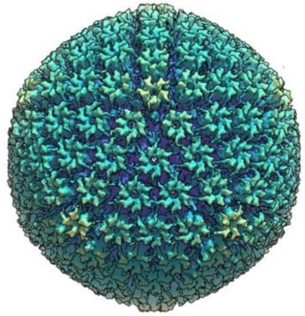
27-03-2015

Öğrenim Hedefleri

- Özel hasta grupları
  - Ülseratif kolit
  - Transplant
    - hematopoetik kök hücre transplantı (KİT)
    - organ transplantı (böbrek, karaciğer)
- CMV enfeksiyonu, hastalığı ayırımını yapar
- CMV'nin neden olduğu hastalık tiplerini tanımlar
- CMV hastalığı açısından risk gruplarını tanır
- İmmunosupresif ilaçların CMV hastalığına oluşturdukları yatkınlığı tanımlar



Cytomegalovirus



- Herpesviridae ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- Erişkin yaş grubunda seroprevalanslık %40 - %99 (Ataman Ş 2007)
- İmmün kaçış mekanizmaları ⇔ etkin hücresel ve humoral immünite
- Primer enfeksiyon sonrası hayat boyu latent kalır
  - miyeloid soy (monosit/makrofaj), vasküler endotel, renal epitel, tükürük bezi, pneumositler, fibroblastlar, nöronal hücreler, düz kas hücreleri
- latent ⇔ litik

Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Cytomegalovirus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology, 5th ed. Ch. 69

Tanımlamalar

- CMV enfeksiyonu ≠ CMV hastalığı

- CMV enfeksiyonu
  – seroloji
  – viral DNA (viremi, DNAemi), antijenemi
  – belirti veya bulguya bakılmaksızın CMV replikasyonunun saptanması

- CMV hastalığı
  – CMV enfeksiyonu beraberinde ilişkilendirilebilecek belirti ve bulguların olması
  – viral sendrom ⇔ doku invazyonu yapan hastalık
  – latent virüsün reaktivasyonu veya re-enfeksiyon

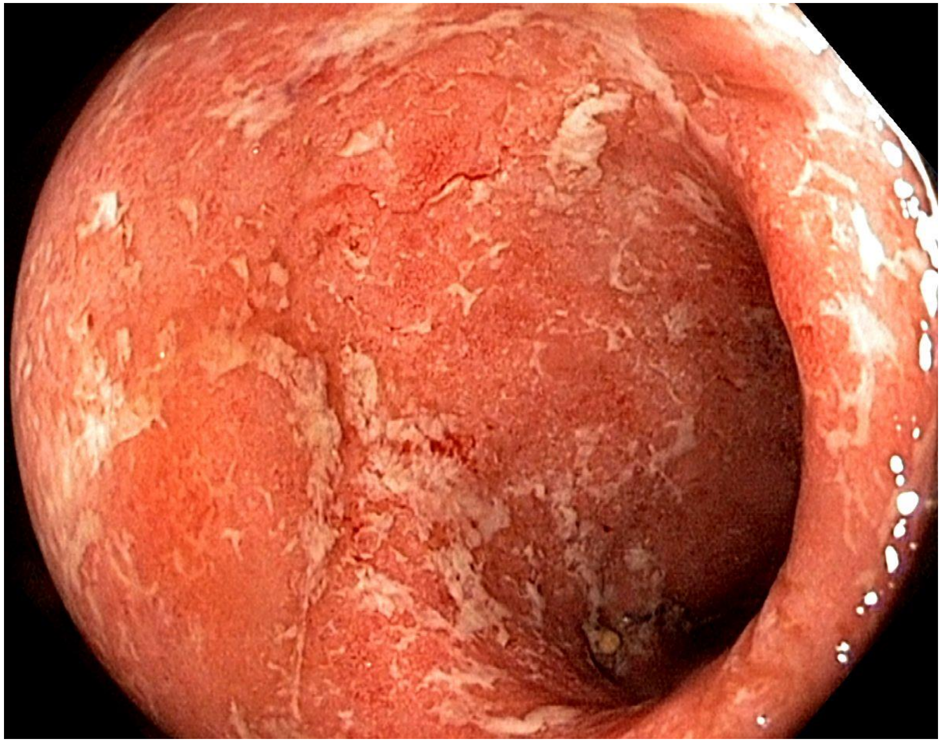
CMV Hastalığı

- İmmunkompetan bireylerde nadir

- İmmunkompromizasyon yatkınlık sağlar
  - Konjenital CMV sendromu
  - AIDS hastalarında CMV hastalığı (retinit)
  - Transplantasyon hastalarında CMV hastalığı
    - Hematopoetik (allojenik) kök hücre transplantı alıcıları
    - Solid organ transplantı alıcıları (böbrek ve karaciğer)
  - İmmunmodulatuar/supressif tedavi alanlar
    - İmmün aracılı inflamatuar hastalıklar
      - Ülseratif kolit, romatolojik hastalıklar
    - Hematolojik kanser tedavisi alanlar

Ülseratif Kolit

- İnflamatuar bağırsak hastalığının bir şeklidir
- Ülserler ve açık yaralar ile seyreden, kalın bağırsakları tutan bir kolittir



İBH'nı Taklit Eden Enfeksiyoz Nedenler (kolit ve/veya ileit yapan enfeksiyonlar)

- Bakteri
  - *Shigella* sp
  - EHEC, EIEC
  - *Campylobacter jejuni*
  - *Salmonella* sp (gastroenterit ve tifo)
  - *Yersinia enterocolitica*
  - *Mycobacterium tuberculosis*
  - *Clostridium difficile*
  - *Vibrio parahaemolyticus*
  - *Chlamydia trachomatis* (LGV serotypes)
- Parazit
  - *Entamoeba histolytica*
  - *Schistosoma* sp
  - *Balantidium coli*
  - *Trichinella*
- Virus
  - **Cytomegalovirus**
- Proktit etkenleri
  - *Neisseria gonorrhoeae*
  - *Herpes Simplex Virus*
  - *Chlamydia trachomatis*
  - *Treponema pallidum*
  - Cytomegalovirus

Guerrant RL, Lima AA. Inflammatory enteritides. In: Mandell, Douglas, and Bennett's PPID, 8th ed.

Ülseratif kolit ve CMV

- İmmumodulatuar tedavi ile latent CMV enfeksiyonunun subklinik reaktivasyonu (%52.1) sıklıkla görülür (Matsuoka K 2007)
  - Genelde asemptomatiktir veya hafif geçer
  - Kendiliğinden sınırlanır
  - Ciddi doku hasarı çok enderdir
  - İmmunomodulatuar veya biyolojik tedavi devam edilse bile geriler
  - CMV hastalığı eşlik etmedikçe immunomodulatuar tedaviye devam edilebilir
- CMV enfeksiyonlarının çok azı CMV hastalığına ilerler

American Journal of Gastroenterology

Published by Blackwell Publishing
ISSN 0002-9270
doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x

Cytomegalovirus Is Frequently Reactivated and Disappears Without Antiviral Agents in Ulcerative Colitis Patients

Table 4. Treatment and Outcome

	[a]CMV Reactivation (+)* (N = 25)	[b]CMV Reactivation (−) (N = 23)	[c]CMV IgG (−) (N = 21)	a *vs* b	a *vs* c
Therapies					
CsA	13 (52.0%)	3 (13.0%)	7 (33.3%)	$P < 0.05$	n.s.
FK 506	1 (4.0%)	5 (21.7%)	0 (0.0%)	n.s.	n.s.
Amount of PSL during the study† (mg)	1,289 (489–2,700)	1,265 (45–2,470)	1,594 (43–3,680)	n.s.	n.s.
Apheresis‡	10 (40.0%)	9 (39.1%)	10 (47.6%)	n.s.	n.s.
6-MP	11 (44.0%)	10 (43.5%)	9 (42.9%)	n.s.	n.s.
Outcome					
Remission at 8 wk	18 (72.0%)	15 (65.2%)	13 (61.2%)	n.s.	n.s.
Colectomy	4 (16.0%)	1 (4.3%)	4 (19.0%)	n.s.	n.s.

*Two patients were treated with ganclylovir.
†Values are median (range).
‡Apheresis includes granulocytapheresis and leuckocytapheresis.
Remission is defined as a Lichtiger score below 4.
CMV = cytomegalovirus; CsA = cyclosporine A; n.s. = not significant; PSL = prednisolone; 6-MP = 6-mercaptopurine.

(+) in 6 patients, and Ag (+)/PCR (−) in 2 patients (Table 2). None of the patients showed any evidence of CMV infection on biopsy specimens by H&E staining. These results showed that active UC patients frequently experienced CMV

Montreal classification of severity of ulcerative colitis

Severity		Definition
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild UC	Passage of four or fewer stools/day (with or without blood), absence of any systemic illness, and normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate UC	Passage of more than four stools per day but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe UC	Passage of at least six bloody stools daily, pulse rate of at least 90 beats per minute, temperature of at least 37.5°C, haemoglobin of less than 10.5 g/dL, and ESR of at least 30 mm/hour

UC: ulcerative colitis; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Reproduced from: Gut, Satsangi J, Silverberg MS, Vermere S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications, 55:749-53,

Ülseratif kolit ve CMV

- Ağır ÜK alevlenmesinde, İHK ile gösterilen CMV prevelansı %10 - %43 (Kim JJ 2010)

- Steroid refrakter ÜK olgularında, İHK ile gösterilen CMV prevelansı %20 - %67 (Rahier JF 2014)

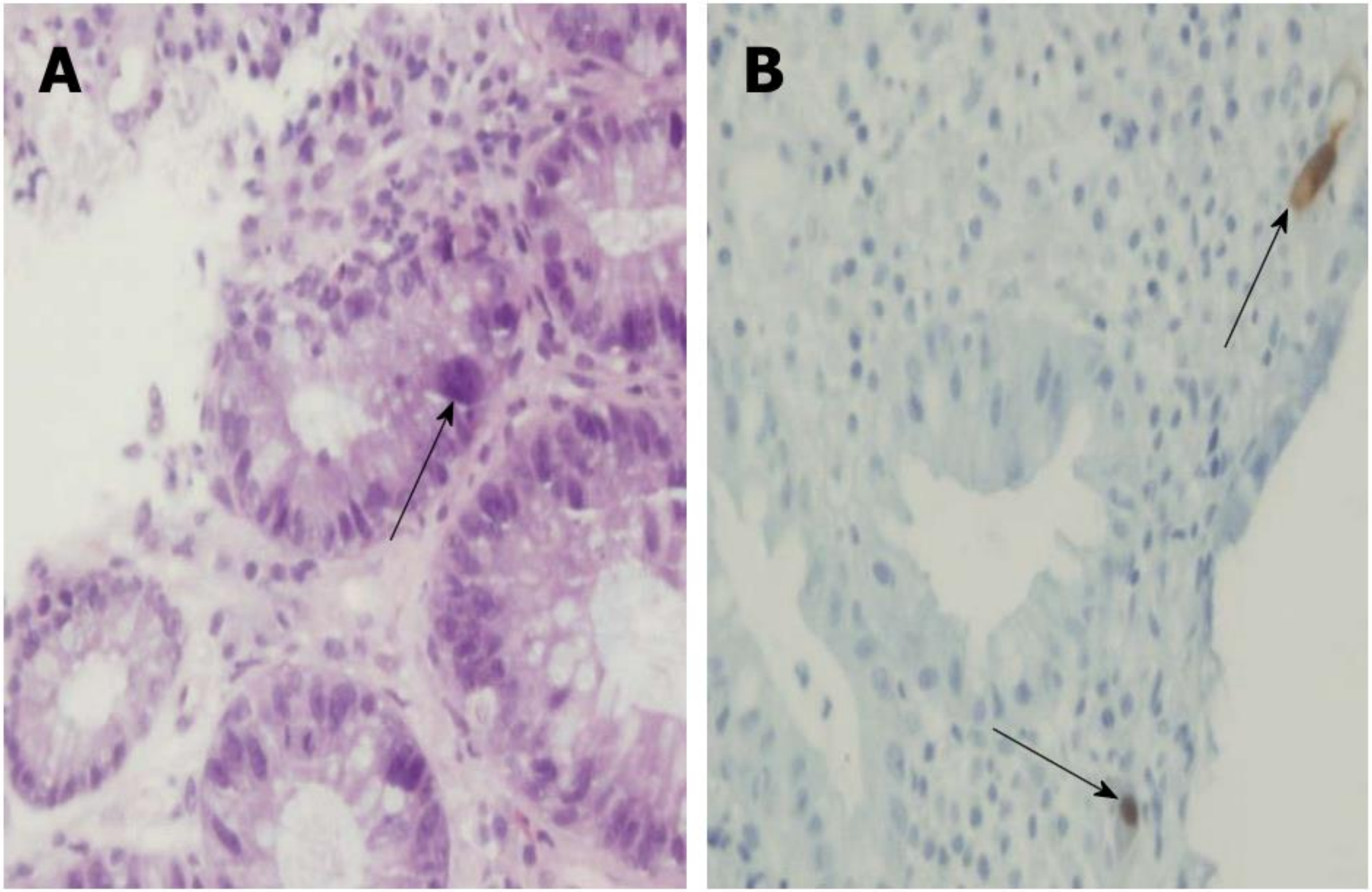
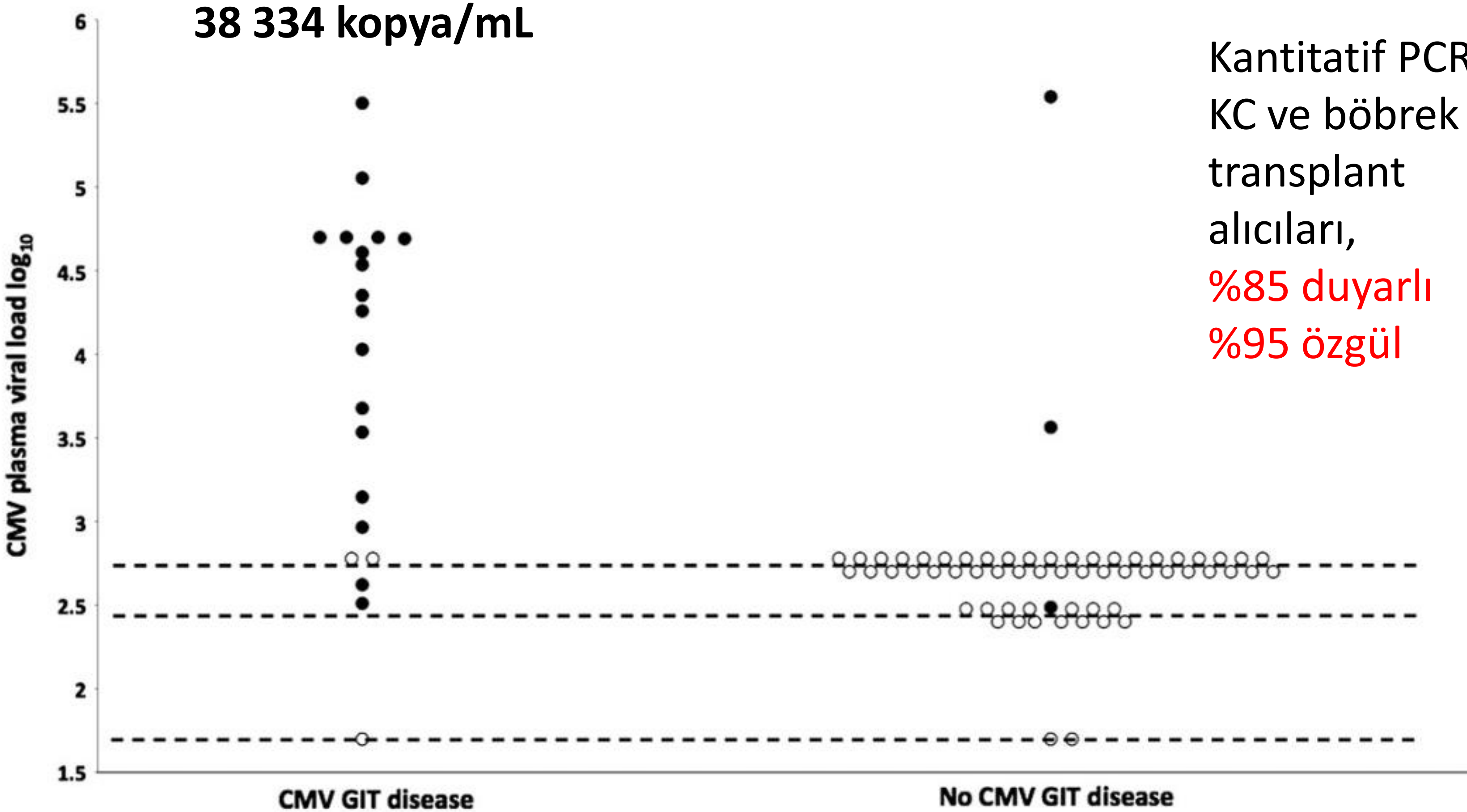


Figure 3 Cytomegalovirus demonstrated on a colonic biopsy in a patient with ulcerative colitis (arrows). A: Hematoxylin eosin staining; B: Immunohistochemistry, adapted from [16].

Kanda CMV-DNA ile Gastrointestinal Hastalık İlişkisi

38 334 kopya/mL



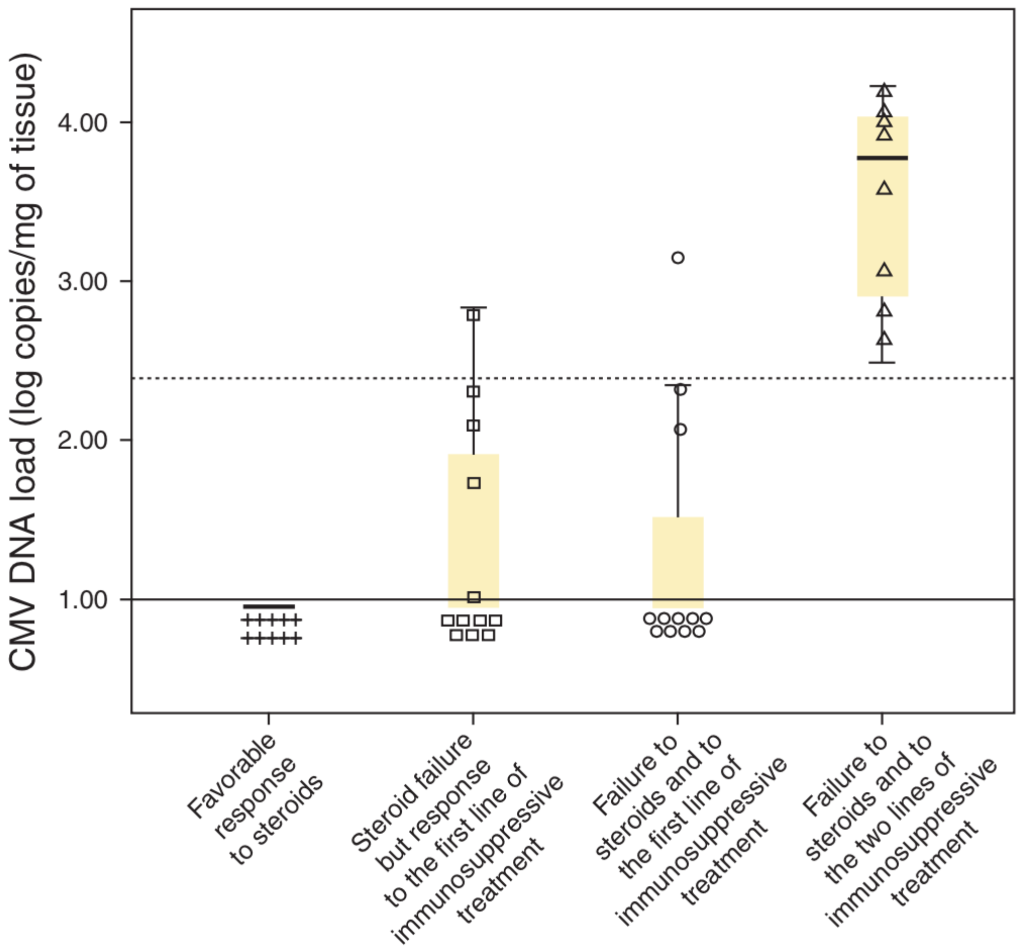
Kantitatif PCR, KC ve böbrek transplant alıcıları,
%85 duyarlı
%95 özgül

Figure 2. Cytomegalovirus (CMV) plasma viral load (DNA) for each patient with suspected CMV gastrointestinal (GI) tract disease, measured within 15 days of GI tract biopsy. Solid circles represent patients with detectable CMV DNA; open circles, patients with undetectable CMV DNA, at the lower limit of detection of the assay in use at the time. Three quantitative polymerase chain reaction assays were used during the study period, with varying lower limits of detection (600, 300, and 50 copies/mL) represented by dotted lines.

Durand CM 2013

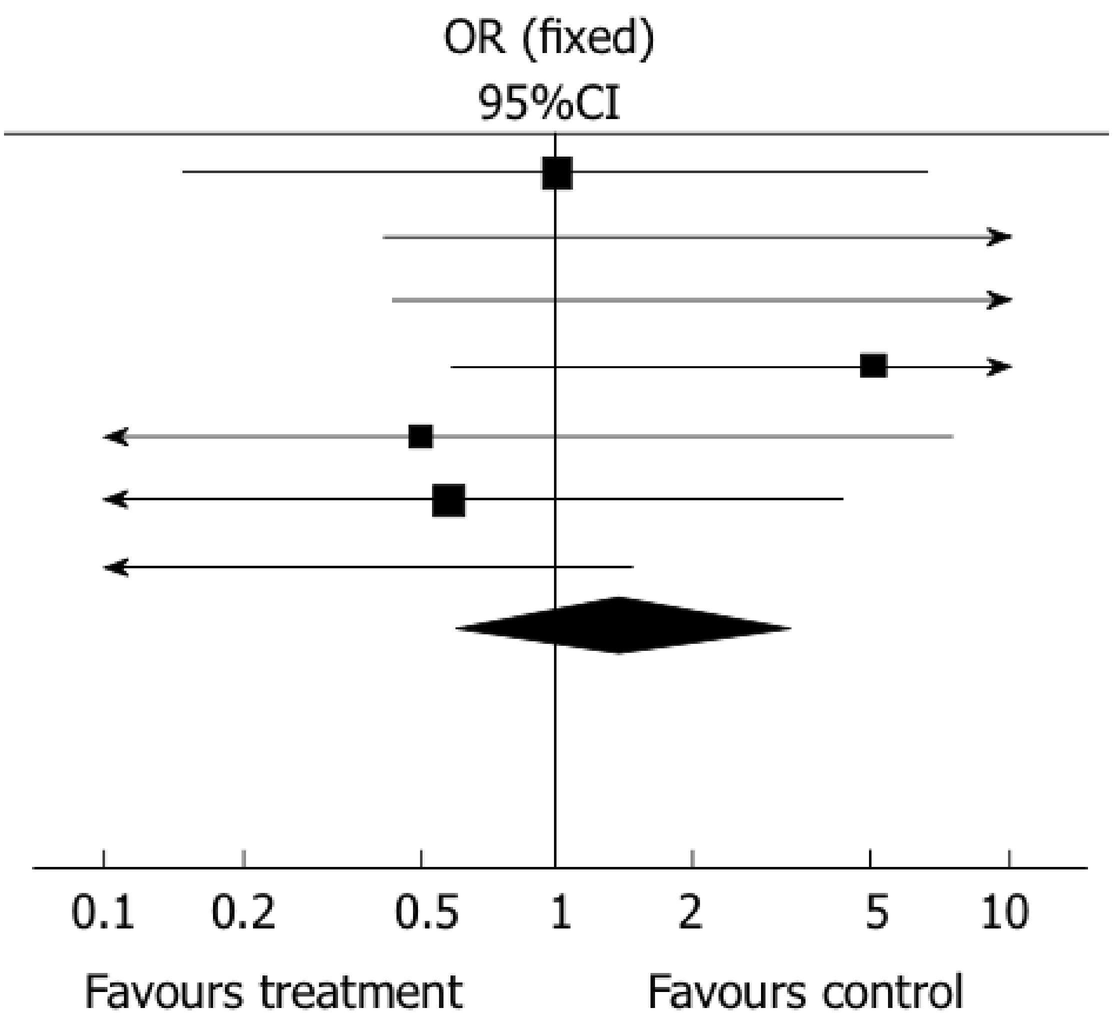
Ülseratif Kolit Hastalarında Barsaktaki CMV yükü ile İmmünosupresif Tedaviye Direnç İlişkisi

- Biyopsi materyalinde viral yükün >250 kopya/mg olması steroid dirençli hastalığı öngördürür
  - olma olasılığı x 4.3, ROC eğrisi altında kalan alan 0.85



Roblin X 2011

Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis



Kopylov U et al. 2014 WJG

- Çalışma sonlanım noktası "kolektomi"
- Tedavi alan ile almayan arasında kolektomi oranları açısından istatistiksel **fark yok**
- Meta-analize giren primer çalışmaların kalitesi zayıf

- **Ortak görüş**: CMV kolitinde randomize-kontrollü bir gansiklovir çalışmasına ihtiyaç var

Biyolojik Ajanlar ve CMV

Beyond Tumor Necrosis Factor Inhibition: The Expanding Pipeline of Biologic Therapies for Inflammatory Diseases and Their Associated Infectious Sequelae

S. A. Novosad[1] and K. L. Winthrop[2,3]

[1]Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, [2]Division of Infectious Diseases, and [3]Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland

Clinical Infectious Diseases Advance Access published April 8, 2014

Immune-Mediated Inflammatory Diseases

Table 1. Biologic Agents, Mechanisms of Action, and Date of US Food and Drug Administration–Approved Indications

Anti-TNF Agents	Mechanism	Date of First FDA Approval	FDA-Approved Indications
TNF-α inhibitors			
Infliximab (Remicade)	Monoclonal antibody against TNF-α	1998	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, ankylosing spondylitis
Etanercept (Enbrel)	Receptor fusion protein	1998	Rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis
Adalimumab (Humira)	Monoclonal antibody against TNF-α	2008	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis
Certolizumab (Cimzia)	Monoclonal antibody against TNF-α	2008	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis, ankylosing spondylitis
Golimumab (Simponi)	Monoclonal antibody against TNF-α	2009	Rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis
Other agents			
Rituximab (Rituxan)	Monoclonal antibody against CD20 which is found on the surface of B cells	1997	Lymphoma, rheumatoid arthritis, chronic lymphocytic leukemia, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis
Anakinra (Kineret)	IL-1 receptor antagonist	2001	Rheumatoid arthritis
Abatacept (Orencia)	CTLA-4 ligand, selective T-cell costimulation modulator	2005	Rheumatoid arthritis
Ustekinumab (Stelara)	Monoclonal antibody against IL-12 and IL-23	2009	Psoriasis
Tocilizumab (Actemra)	Monoclonal antibody IL-6 receptor	2010	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis
Belimumab (Benlysta)	Monoclonal antibody against B-cell activating factor	2011	Systemic lupus erythematosus
Tofacitinib (Xeljanz)	Janus kinase inhibitor	2012	Rheumatoid arthritis

Abbreviations: CLTA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; FDA, US Food and Drug Administration; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

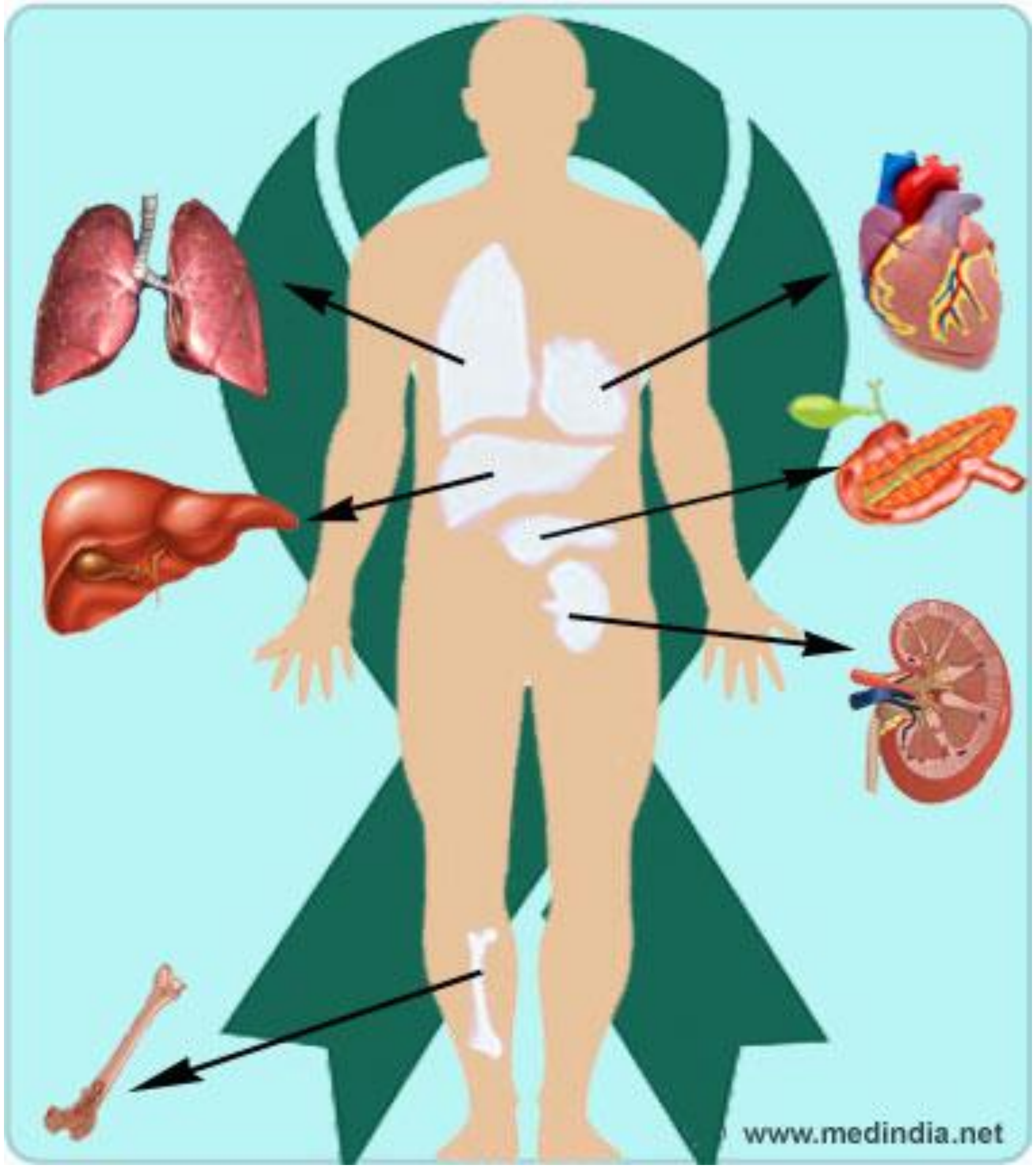
Biyolojik Ajanlar ve CMV

- Genel olarak bakıldığında anti-TNF tedavi ile fırsatçı enfeksiyonlarda hafif artış
  - odds oranı 1.21 - 2.0
- IBH'larında anti-TNF ile fırsatçı enfeksiyon riski
  - RR, 2.05 [95% CI, 1.10–3.85]
- Granulomatoz hastalıklar (tüberküloz)
- CMV ve EBV reaktivasyonu tartışmalı
  - T ve B hücre fonksiyonlarını baskılayan ajanlarla risk daha yüksek olabilir

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease-2014

- İmmunomodulatuar tedavi öncesi CMV enfeksiyonunu taramak gerekli değil (EL4).
- Akut steroide dirençli kolitte, immunomodulatuar tedaviyi artırmadan önce CMV hastalığı dokuda PCR veya immunohistokimya ile dışlanmalıdır (EL3).
- Ağır steroide dirençli kolitte, immunomodulatuar tedavi altındayken mukozada CMV saptanırsa antiviral tedavi başlanmalı ve kolit düzelene kadar immunomodulatuar tedavi kesilmelidir (EL5).
- Sistemik CMV hastalığında, immunomodulatuar tedavi kesilmelidir (EL2).

Solid Organ Transplantasyonu



Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

Camille N. Kotton,[1,8] Deepali Kumar,[2] Angela M. Caliendo,[3] Anders Åsberg,[4] Sunwen Chou,[5] Lara Danziger-Isakov,[6] and Atul Humar,[7] on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group

(*Transplantation* 2013;96: 333–360)

Transplantasyonun 1. Senesinde Görülen CMV Hastalığı

Transplant türü	CMV Hastalığı (%, profilaksi olmadan)
Böbrek	8
Kalp	25
Kalp-akciğer	39
Karaciğer	29

Singh N, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. In: Mandell, Douglas, and Bennett's PPID, 8th ed. Table 313-3

Verici/alıcı Serolojik Durumu SOT

DONOR Verici	RECIPIENT Alıcı	CMV Hastalığı Riski	Yorum
D+	R-	**Yüksek**	Alıcının transplante edilen organla gelen virüsle primer CMV enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek
D+	R+	Orta/yüksek	Alıcı reaktive veya re-enfekte olur
D-	R+	Orta	Alıcı reaktive olur
D-	R-	Düşük	Primer CMV enfeksiyonu önlenmeli

İmmunosupresif Tedaviyle CMV Hastalığı İlişkisi

- Cyclophosphamide ve azathioprine
  - tek başlarına CMV reaktivasyonuna neden olabilirler
  - artık kullanılmıyorlar
- Kortikosteroidler tek başlarına viral reaktivasyona neden olmazlar ama diğer ilaçlarla sinerji yaparlar
  - kortikosteroid + azathioprine = yüksek CMV reaktivasyonu insidansı
  - kortikosteroidlerin erken azaltılması CMV enfeksiyonu riskini düşürüyor
- Cyclosporine ve Tacrolimus (calcineurin inhibitors)
  - primer immunosupresif ilaç
  - tek başlarına CMV enfeksiyonunu/hastalığını arttırmazlar; steroidle birlikte arttırırlar

İmmunosupresif Tedaviyle CMV Hastalığı İlişkisi

- Mycophenolate mofetil (Cellcept)
  - CMV hastalığı riskini arttırır
- Sirolimus (rapamycin), everolimus (mTOR inhibitors)
  - CMV hastalığı riski göreceli olarak daha düşük
- ORTHOCLONE OKT-3 (muromonab-CD3)
  - rejeksiyonu önlemek için kullanılır
  - ciddi CMV hastalığı insidansını arttırır
  - CMV hepatiti ve dissemine CMV’ye neden olur

TABLE 311-2 Biologic Preparations Used to Prevent or Treat Rejection

AGENT	ADVERSE EFFECTS
Polyclonal Antibodies	
Antithymocyte globulins[*] Anti–human thymocyte immune globulin (rabbit) (Thymoglobulin) Lymphocyte immune globulin, antithymocyte (equine) (Atgam)	Serum sickness, thrombocytopenia, lymphopenia (can last up to 2–3 yr with Thymoglobulin), increased risk of CMV, PTLD
Monoclonal Antibodies	
Anti-CD25 (interleukin-2 receptor) antibodies[†] Basiliximab (Simulect)	Hypersensitivity reactions, infection risk not significantly increased
Anti-CD20 antibody[‡] Rituximab (Rituxan)	Infusion reactions, hepatitis B virus reactivation
Anti-CD52 antibody[§] Alemtuzumab (Campath)	Infusion reactions, increased risk of CMV, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive fungal infections, immunosuppression effects that can last up to 12 mo
Other Agents	
Anti-B7 fusion protein (co-stimulation ligand)[‖] Belatacept (Nulojix)	Increased rate of Epstein-Barr virus–associated PTLD

Klinik

- CMV DNAemisi veya pp65 antijenemisi
  - profilaksi olmadan transplant sonrası 4. – 8. haftalar arasında
- Rutin veya pre-emptif profilaksi transplant sonrası 3 – 6 ay süresince veriliyor
- Antiviral profilaksi kesildikten sonra geç başlangıçlı CMV hastalığı problem olarak ortaya çıkmaktadır
  - transplant sonrası 4. – 5. aylarda
  - fatalite %30

Klinik

CMV sendromu

- CMV'ye bağlı en sık hastalık
- akut, sistemik, febril hastalık (mononükleoz benzeri hastalık)
- ateş, bitkinlik, artralji, döküntü, myalji
- nötropeni, trombositopeni, hepatik transaminazlar ↑
- atipik lenfositler, lenfositoz, hepatosplenomegali
- HHV-6 da etken olabilir
- **tanımı**: >48 saattir süren ve başka açıklaması olmayan ateş, kırıklık, ardışık 3 gün boyunca nötrofil sayılarında azalma

Klinik

- Spesifik organ tutulumu
  - pnömonit, hepatit, kolit, ileit, retinit, pankreatit, miyokardit, ensefalit, periferal nöropati
  - transplante organın disfonksiyonu
    - rejeksiyon ile karışabilir

- İndirekt etkiler
  - greft rejeksiyonu
    - D-/R-'larda rejeksiyon oranı düşük
  - hızlanmış ateroskleroz
  - immunomodulatuar etki ile fırsatçı fungal/ bakteriyel enfeksiyonlarda ↑

Karaciğer Transplantasyonu ve CMV R+

- İlk 3 ayda CMV hastalığı
  - %38 → %0.8 (GCV profilaksisiyle) (Winston DJ 1995)
  - %17 → %4 (oral GCV profilaksisi)
    - profilaksi alanlarda CMV sendromu veya hafif hepatit
  - %18.9 → %4.8 (GCV profilaksisi)

- Geç CMV hastalığı
  - %4.5 (Limaye AP 2004)
  - %3.7 (Avkan-Oguz V 2009 ECCMID)

Karaciğer Transplantasyonu ve CMV D+/R-

- %50 - %70 primer CMV enfeksiyonu
  - %44 CMV hastalığı → %14.8 (GCV profilaksisiyle)
  - Profilaksiye rağmen %17.6'sında CMV hastalığı (Freeman RB 2004)
  - Preemptif yaklaşım: %78 viremi (Atabani SF 2012)
- VGC profilaksisi (Chou S 2007)
  - CMV DNAemisi VGC %2.5 GCV %10.4
  - 6. ay CMV hastalığı VGC %12.1 GCV %15.2
  - 12. ay CMV hastalığı VGC %17.2 GCV %18.4
- VGC daha az toksik ve CMV-DNAemisini ilk 100 günde daha üstün baskılıyor ama profilaksi kesildiğinde geç CMV hastalığı ortaya çıkabiliyor

Karaciğer Transplantasyonu ve CMV
D+/R-

Geç CMV hastalığı

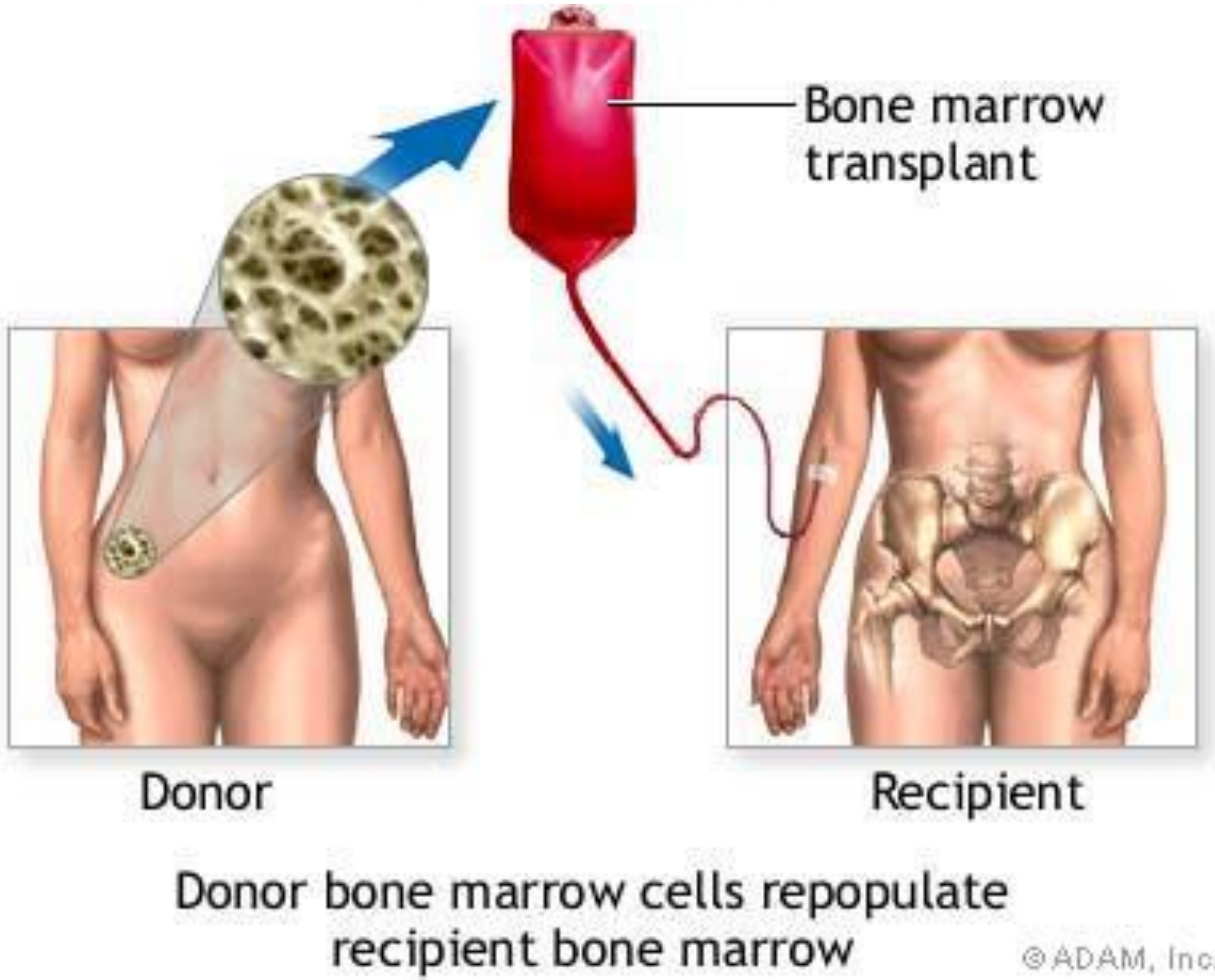
- %26 (Limaye AP 2004)
- 12. ayda %18 (doktorların tedavi ettiği %30) (Paya C 2004)
- 100 günlük profilaksi ile 1. senede %36.8, 2. senede %38.7 (Razonable RR 2001)
- **risk faktörleri**: D+/R- serolojik durum, kısa profilaksi süresi (100 güne 200 gün), yüksek düzey immünosupresyon, allogreft rejeksiyonu

Böbrek Transplantasyonu

- D+/R-
  - profilaksi olmadan %83 primer CMV enfeksiyonu
    - %45’inde CMV hastalığı (Lowance D, et al. NEJM, 1999)
  - CMV hastalığı VGC ile %23 → %8

- R+
  - CMV hastalığı profilaksi ile %3-%5 (Bal Z 2013)
  - Marmara Tıp, Böbrek Transplantasyonu
    ~20 senede ~300 transplantta ~10 CMV hastalığı

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT, *KİT*)



Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

bjh guideline

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

British Journal of Haematology, 2013, **162**, 25–39

Vincent Emery,[1] Mark Zuckerman,[2] Graham Jackson,[3] Celia Aitken,[4] Husam Osman,[5] Anthony Pagliuca,[6] Mike Potter,[7] Karl Peggs,[8] and Andrew Clark[9] on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network

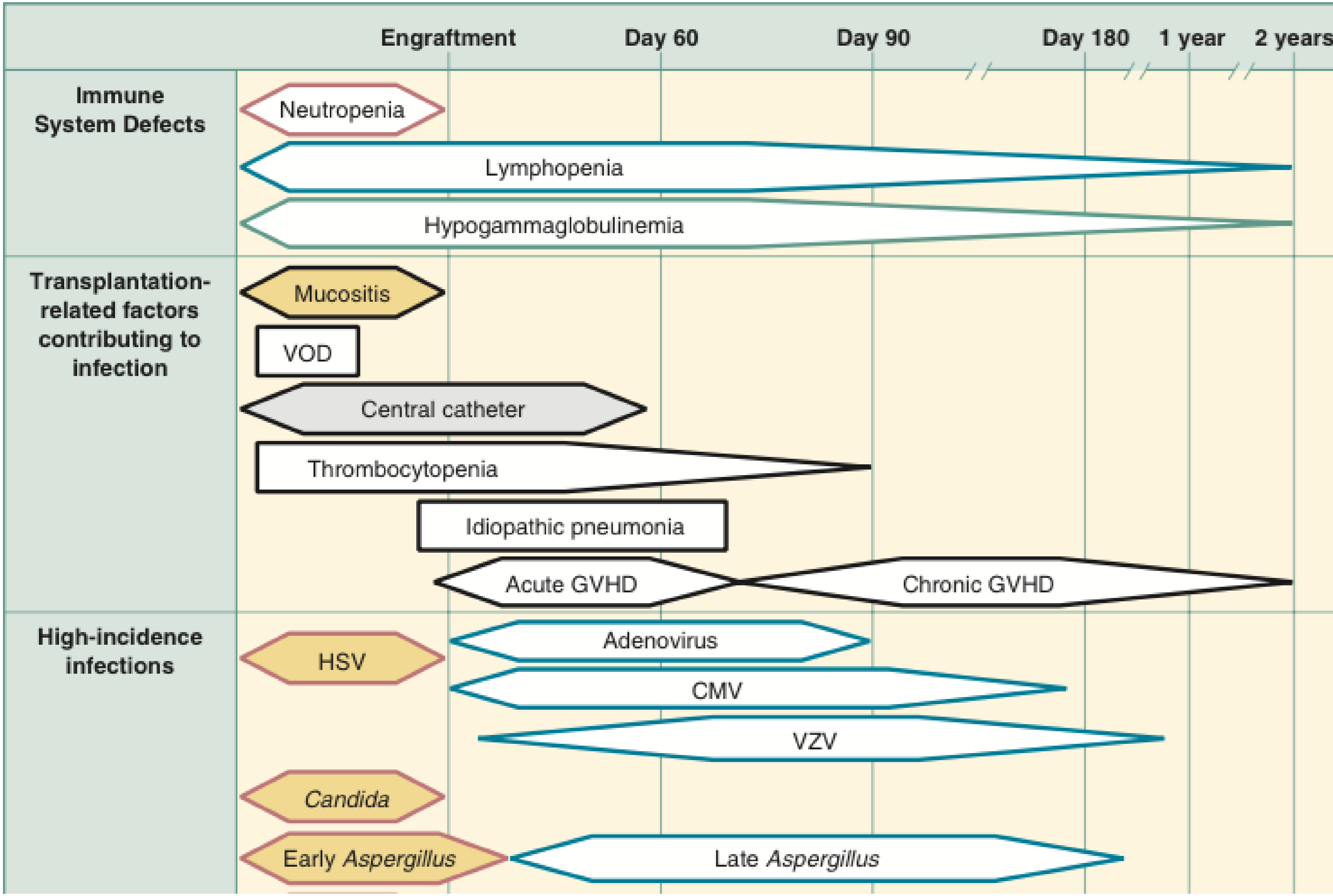
Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve CMV

- Otolog HKHT alıcılarında CMV hastalığı ender (Tomblyn M 2009)
- Risk grupları
  - tüm vücut irradyasyonu
  - T-hücre deplesyonlu (CD34 seleksiyonu yapılmış) greft
  - HKHT öncesi 6 ay içinde alemtuzumab, fludarabin veya 2-chlorodeoxyadenosine almış olmak

- Allojenik HKHT
  - daha ağır immünosupresyon
  - *graft-versus-host* hastalığı (GVHD)
  - R+'ların %80'inde CMV reaktivasyonu görülür
  - Profilaksi öncesi dönemlerde hastaların %25'inde CMV hastalığı (pnömoni) → %85 fatal
  - Etkin DNAemi/antijenemi takibi + profilaksi → erken dönem (≤100.gün) CMV hastalığı ↓ ≤%5

Verici/alıcı Serolojik Durumu Allojenik HKHT

DONOR Verici	RECIPIENT Alıcı	CMV Hastalığı Riski	Yorum
D+	**R-**	**Orta/düşük**	Alıcı primer CMV enfeksiyonu (%20-%30) geçirebilir, fırsatçı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar insidansı daha fazla, daha yüksek genel mortalite
D+	**R+**	**Orta/yüksek**	Alıcı reaktive veya re-enfekte olur Reaktivasyon %24.9 (Acar K 2014)
D-	**R+**	**Yüksek**	Alıcı reaktive olur ve bunu karşılayacak hücresel immunite vericiden gelmemiştir
D-	**R-**	**Düşük**	Primer CMV enfeksiyonu önlenmeli



Young JAH, Weisdorf DJ. Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. In: Mandell, Douglas, and Bennett's PPID, 8th ed. Fig. 312-1

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve CMV Hastalığı

- %63 pnömonit, %26 enterit, %5 retinit

- Pnömonit
  - allo HKHT'nın en ölümcül enfeksiyoz komplikasyonu
  - 2 hafta içerisinde hızla gelişir
  - ateş, kuru öksürük, dispne → hipoksi
  - interstisyel tutulum (nodül de yapabilir)

- Gastroenterit
  - anoreksi, bulantı, kusma, ishal
  - tanı: endoskopik biyopsi ve immunoperoksidaz boyama
  - barsak GVHD'sini indükleyebilir

CMV Hastalığı

- Mukozit
  - özefagustan ⇔ distal kolona
  - mukozal inflamasyon, erozyon

- GVHD gelişiminin indüklenmesi
  - *Graft-versus-leukemia* etkisi?

- İmmunomodulatuar etki ile diğer fırsatçı patojenlerle enfeksiyona yatkınlık

Geç Başlangıçlı CMV Hastalığı

- Profilaksi kesildikten sonra (transplant sonrası >100 gün) görülen CMV hastalığı

- Geç CMV hastalığı (Boeckh M 2003, Hazar V 2006)
  - transplant sonrası 5. - 6. aylarda
  - olguların %12.4 - %18'inde geç CMV hastalığı
  - %46 fatalite
  - yaşayanların %38'inde rekürens

- Gansiklovir dirençli olma olasılığı artmıştır
  - profilaksi altında düşük düzey DNAemi veya pp65 antijenemisinin devam
  - lenfopeninin sebat etmesi

Geç Başlangıçlı CMV Hastalığı

- Risk faktörleri
  - cGVHD görülen allo HKHT
  - steroid kullanımı
  - düşük CD4 sayısı (<50/mm^3)
  - greft tipi
    - D-/R+
    - akraba-dışı
    - haploidentik
    - umblikal kord
    - T-hücre deplesyonlu
- İmmunolojik derlenmenin olmadığı olgularda
  - özellikle CMV-spesifik T lenfosit yanıtının oluşamayışı
  - adoptif immunoterapi (Sili U 2003, Leen AM 2006, Sili U 2012)

Aklımızda Kalsın

- Ülseratif kolit hastalarında CMV hastalığı ağır ve tedaviye cevapsız alevlenmelerde aklımıza gelmelidir

- Allojenik hematopoetik kök hücre veya solid organ alıcılarında geç CMV hastalığı bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır

- Sağlık kurumları CMV hastalığı açısından risk içeren uygulamaları belirleyip kendi şartlarına uygun önleyici ve tedaviye yönelik stratejiler geliştirmelidir

- CMV hastalığını önlemede en önemli etken iyi çalışan hücresel immün yanıttır

KLİMİK 2015

XVII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

İlginiz İçin Teşekkürler!

Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili
Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
uluhan@hotmail.com