



EBV ve HLH

Dr. Mesut YILMAZ
İstanbul Medipol Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Epstein-Barr Virus (EBV)

• Human herpesvirus 4 olarak da bilinir

• Taksonomi:

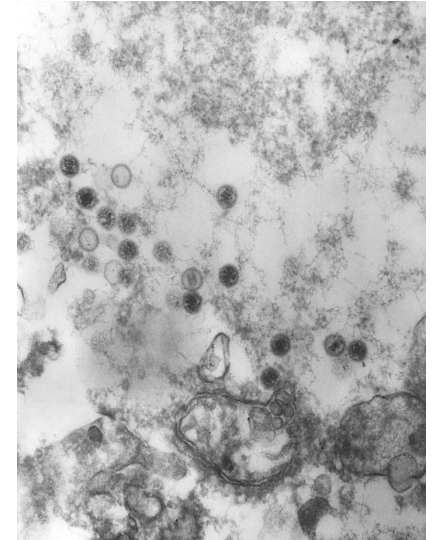
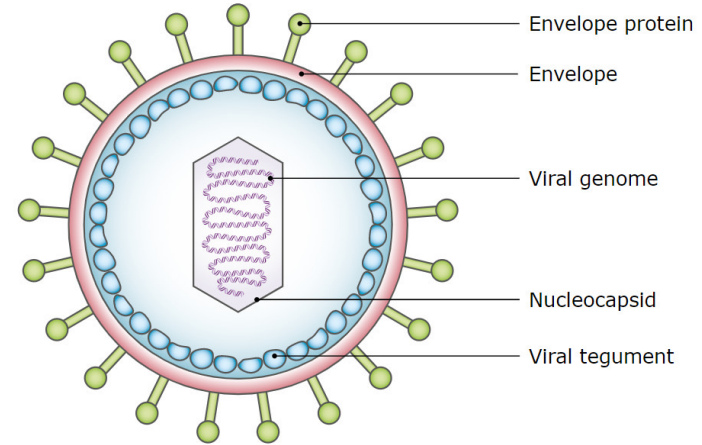
- Family: *Herpesviridae*
- Subfamily: *Gammaherpesvirinae*
- Genus: *Lymphocryptovirus*

• DNA virus

- Lineer
- Çift sarmal
- > 85 gen

• Yapı:

- Çekirdek (DNA)
- İcosahedral protein nucleokapsid
- Dış Kabuk (viral proteinler ve enzimler)
- Lipid zarf ve glycoprotein spikes



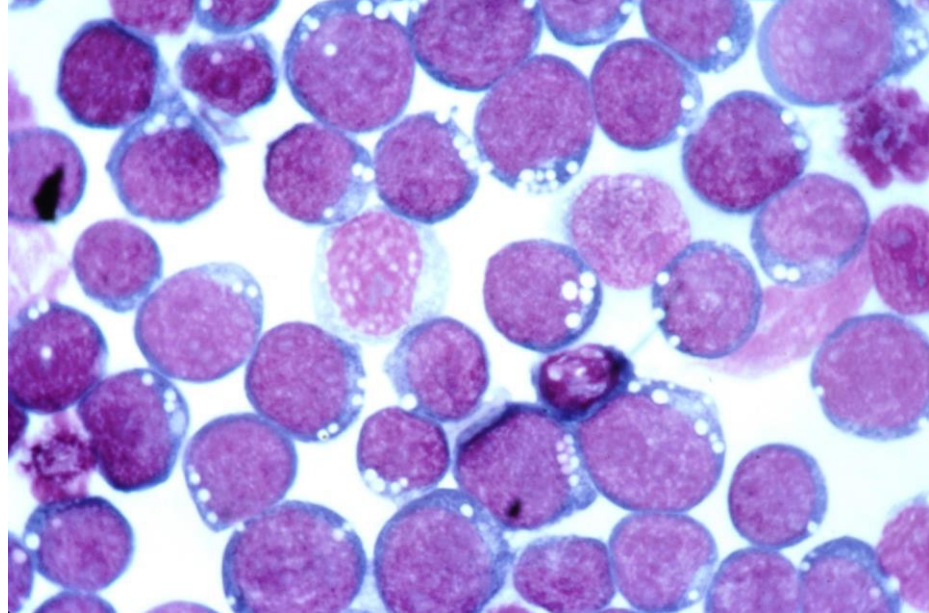


Epstein-Barr Virus (EBV): Epidemiyoloji

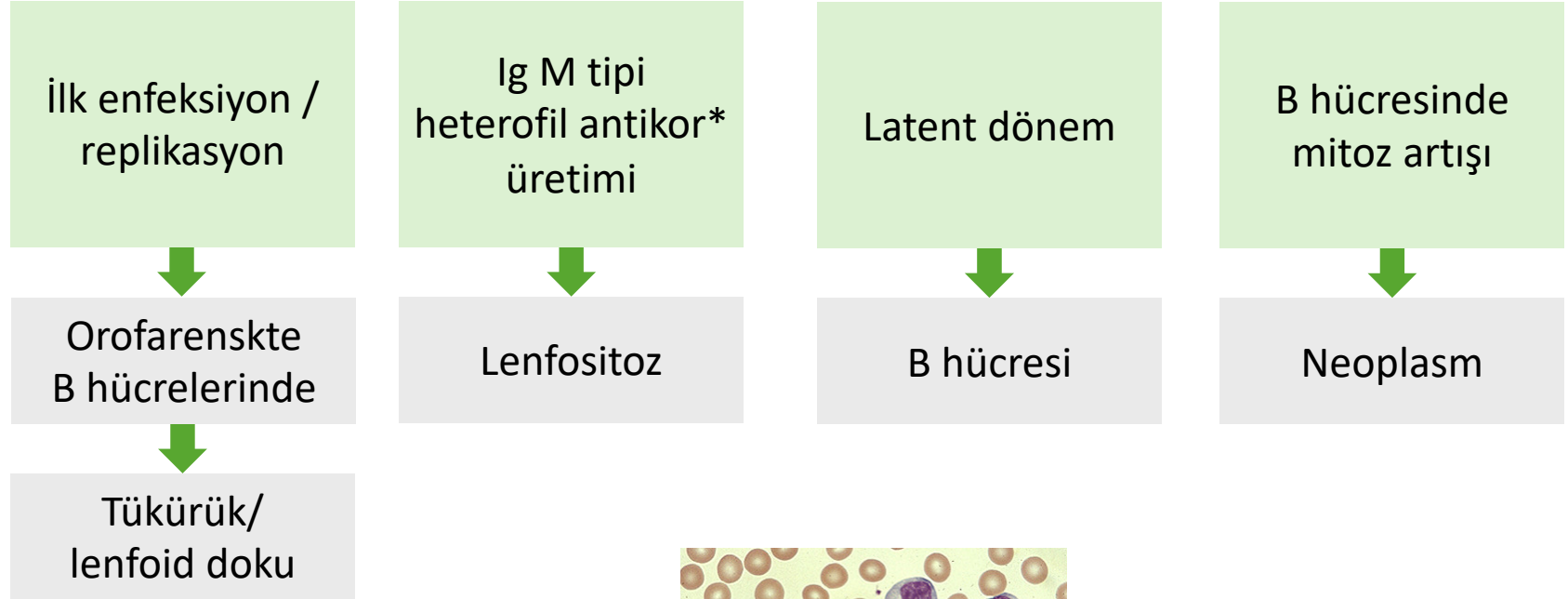
- Antikorlar dünyadaki tüm toplumlarda yaygın bulunmaktadır.
- Yetişkinlerin >%90 EBV antikorları için seropozitiftir.

Epstein-Barr Virus (EBV)

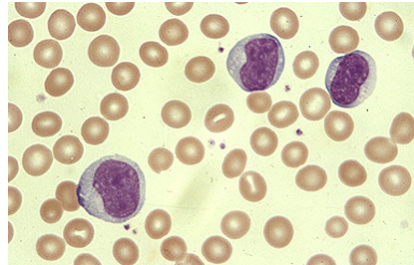
- Bulaşma:
 - Tükürük
 - Aerosol
 - Yakın temas
 - Transfüzyon
 - Transplant
 - Konjenital
 - Vücut sıvıları



Patogenez: Epstein-Barr Virus (EBV)



*Monospot: At eritrositleri
Paul Bunnell: Koyun eritrositleri



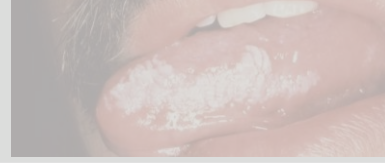
CD8+ T ve CD16+ NK

Epstein-Barr Virus (EBV) ilişkili hastalıklar

- Acute enfeksiyöz mononükleozis
- Oral hairy leukoplakia
- Lenfoproliferatif bozukluklar ve maliniteler:
 - Burkitt lenfoma
 - Hodgkin lenfoma
 - Hemofagositik lenfohistiositoz
 - Post-transplant Lenfoproliferatif hastalık
 - Nazofarenks karsinomu
 - EBV-ilşkili gastrik karsinom

- Diğer enflamatuvar durumlar:
 - Miyokardit
 - Pankreatit
 - Hepatit
 - Meningoensefalit

Epstein-Barr Virus (EBV) neden olduğu hastalıklar

	Enfeksiyöz Mononükleosis	Oral Hairy Lökoplaki
Popölasyon	- Ergenlik ve genç yetişkin - Kuluçka: 2 aya kadar	İmmündüşkün (AIDS)
Klinik bulgular	- Triad: Lenfadenopati, splenomegali, eksüdatif faranjit - Ciddi halsizlik, ateş, başağrısı - ampisilin döküntüsü - Asemptomatik enfeksiyonlar sık	Ağızda dilde çıkmayan beyaz lezyonlar 
Tanı	- Atipik lenfositler (Downey hücreleri) periferik yaymada - Monospot pozitif: heterofil antikorları aglütinasyon yapar - Özgöl ve duyarlı antikor testleri EBV nükleer ve kapsid antijenleri	

Hemofagositik Lenfhistiositoz (HLH)

- Primer EBV enfeksiyonunun HLH'yi tetikleyebileceği biliniyor.
- HLH aşırı immün aktivasyon ile seyreden, agresif nadir bir tablo
 - Sitopeniler
 - Karaciğer fonksiyon bozuklukları
 - Koagülopatiler
 - Yüksek serum ferritin
 - Sistemik enflamasyonun diğer belirti bulguları

Hemofagositik Lenfhistiositoz (HLH)

- Genellikle 1-18 aylık çocuklar etkiler, diğer yaşlarda da görülebilir.
- Familial veya sporadik olabiliyor
- Hızlı tanı ve doğru tedavi yaşamsal öneme sahip.
- Genellikle başarısızlığın altında yatan sebep gecikmiş tanı.
 - Seyrek olduğu için akla gelmiyor

HLH Tanım ve Genel Bilgiler

İlk vaka 1952 yılında familyal hemofagositik retiküloz olarak tanımlanmış.

Zamanla vaka ve tecrübe birikimi sendromun primer ve sekonder HLH olarak sınıflandırılmasını sağlamıştır.

Klinik olarak bu ayırımın bir önemi olmasa da özellikle kolaylaştırıcı ve zemin hazırlayıcı mutasyonların tanımlanabilmesi için önemlidir.

Altta yatan genetik kolaylaştırıcı faktör tanımlanabilirse sendrom primer* HLH olarak adlandırılır.

*North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) tanımlamaları



HLH Tanım ve Genel Bilgiler

UpToDate 2022

Primer / sekonder sınıflamasını kabul etmiyor

HLH sendromu- lenfosit sitotoksitesindeki genetik defektlere bağlı immün aktivasyon olması

HLH hastalığı- Belirli bir immün aktivasyonun ana sorun olduğu HLH sendromu

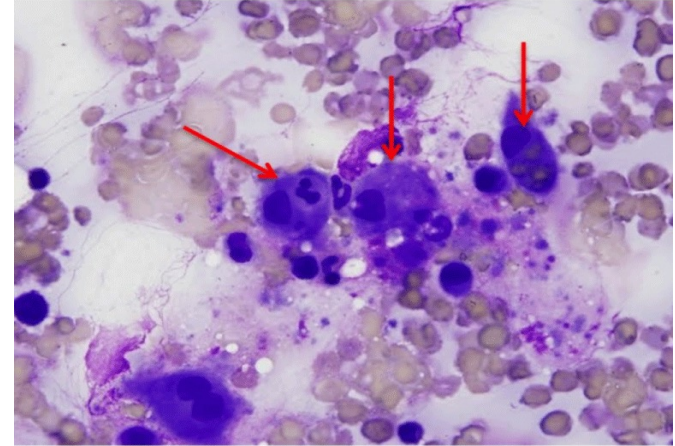
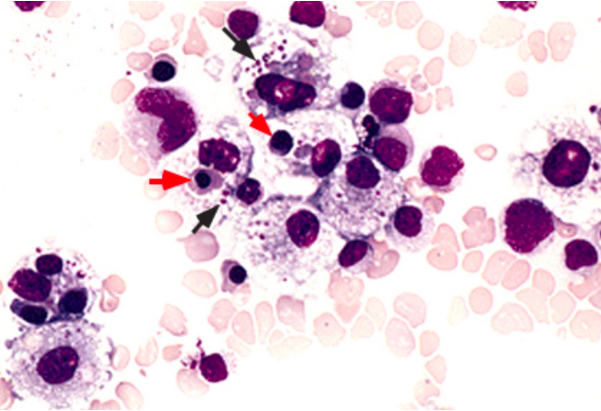
HLH hastalık benzerleri- HLH sendromuna benzeyen diğer nedenlere bağlı durumlar

HLH Patogenezi

Profesyonel antijen sunan hücre olan makrofajlar, antijeni lenfosit sunarken aktive olur, downregüle edilemediği için ağır doku ve organ hasarı gelişir

Hastalığın tipik bulgusu **hemofagositoz**

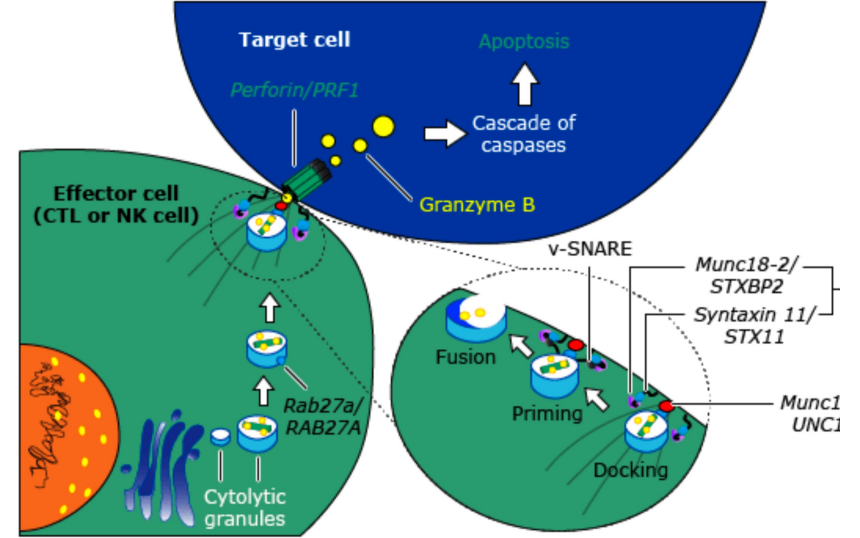
Eritrosit, lenfosit ve diğer prekürsör hücrelerin histiosit veya makrofajlar tarafından kemik iliği, lenf düğümü, karaciğer veya dalak yutulması yok edilmesi



HLH Patogenezi

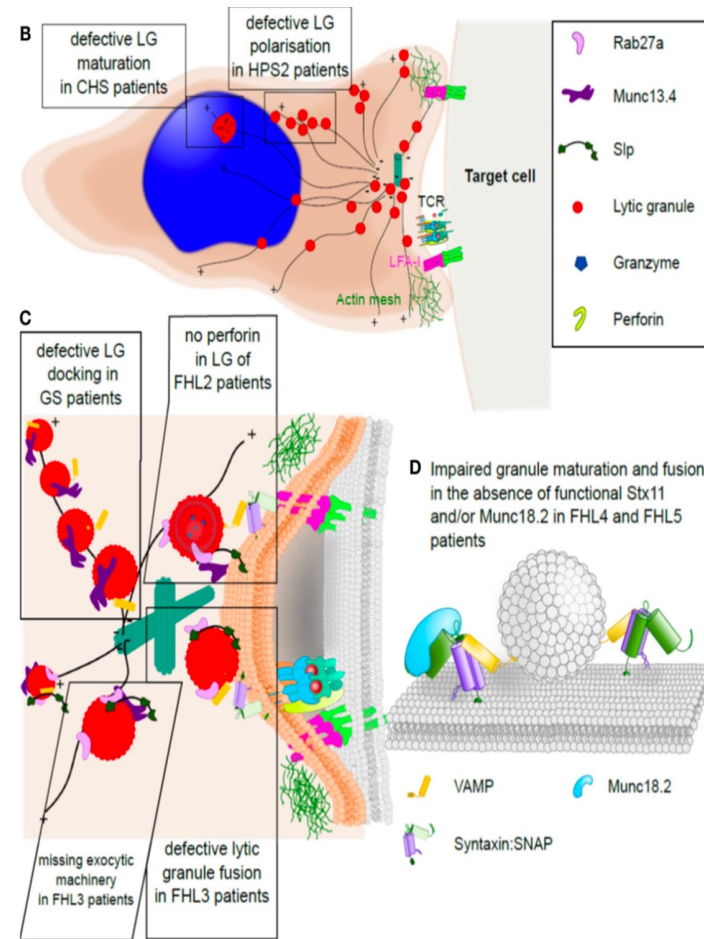
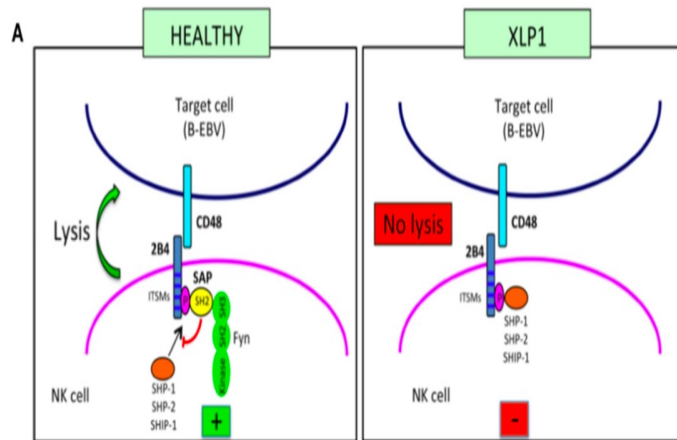
Patogenezi artmış makrofaj aktivitesini baskılayamayan NK/T sitotoksik hücreler sorumlu

Artmış sitokinler (INF-gamma, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-12, sIL2 reseptörü (CD25), IL-16, IL-18) ağır inflammatuar durum ve doku hasarını tetikler



Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118:404152.

HLH Patogeneze



HLH

Sınıflandırma

TABLE 1. Classification of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

	Gene	Chromosome location	Protein
Primary/genetic			
Familial HLH (FHL)			
Known defects			
FHL 1	Unknown	9q21.3-q22	Unknown
FHL 2	<i>PRF1</i>	10q21-22	Perforin
FHL 3	<i>UNC13D</i>	17q25	Munc13-4
FHL 4	<i>STX11</i>	6q24	Syntaxin 11
FHL 5	<i>STXBP2</i> (UNC 18B)	19p13.2-3	Munc18-2
Unknown defects			
Sporadic onset associated with immune deficiencies			
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	1q42.1-q42.2	Lyst
Griscelli syndrome type 2	<i>RAB27A</i>	15q21	Rab27a
X-linked lymphoproliferative disorder type 1	<i>SH2D1A</i>	Xq25	SAP
X-linked lymphoproliferative disorder type 2	<i>BIRC4</i>	Xq25	XIAP
Other rare immune defects such as HPS-2, SCID, ITK deficiency			
Secondary/acquired			
Infectious			
Autoinflammatory/macrophage activation syndrome			
Malignancy			
Immunosuppression			
Metabolic			

Abbreviations: HPS-2 = Hermansky-Pudlak syndrome type 2; ITK = interleukin-2-inducible T-cell kinase; SCID = severe combined immunodeficiency

HLH Epidemiyoloji

En yüksek insidans 3 aydan küçük bebeklerde, erkek kadın sıklığı benzer, fakat erkek erişkinlerde bir miktar daha sık bildirilmekte.

Çocuklarda insidansı 1/100.000 iken erişkinlerde net insidans bilinmemektedir.

Bazı primer HLH mutasyonları etnik birikim gösterebilmektedir.

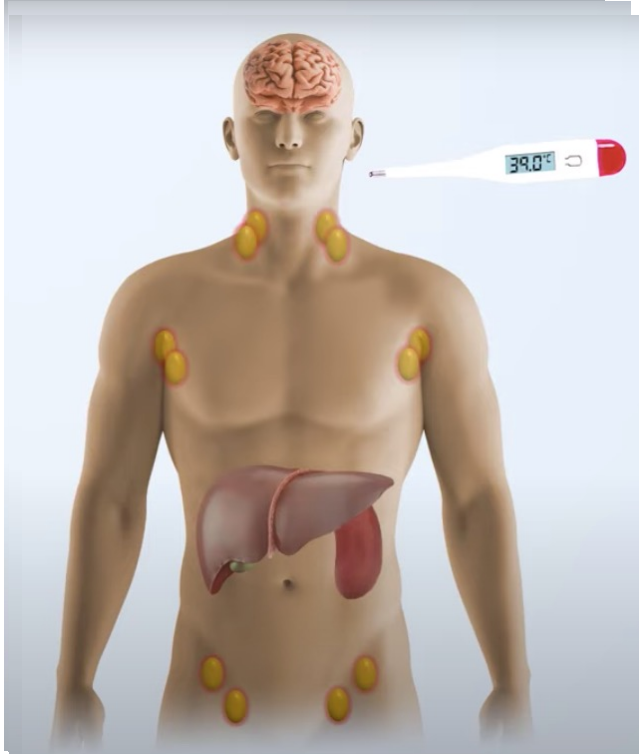
Türk popülasyonunda sık gözlenen mutasyonlar PRF1, UNC13D ve STX11'dir.

Erişkinde mutasyon sıklığı %10 - %15 arasında bildirilmekte.

Epstein–Barr Virus ve HLH

- HLH'nin en sık enfeksiyöz nedeni EBV dir
- Primer EBV bulguları ile HLH örtüşebilir
 - Primer EBV hasta GD daha iyi, HLH de daha toksik
 - Ateş ve splenomegali primer EBV zamanla kaybolur, HLH de ateş geçmez
 - Sitopeniler primer EBV hafiftir ve geçicidir, HLH de hayatı tehdit eder
 - HLH de transfüzyon desteği gerekir
 - Hepatit, primer EBV de hafif, HLH de ağır, koagülopati sık, yetmezlik gelişebilir
 - HLH de SSS tutulumu belirgin

HLH - Klinik Bulgular



- Ateş
- Splenomegali
- Hepatomegali
- Lenfadenopati
- Konfüzyon



HLH - Klinik Bulgular ve Tanı

Klinik olarak kendini çoklu organ yetmezliği ile seyredebilen ateşli hastalık hali olarak gösterir.

Bu nedenle, özellikle hastalık başlangıcında enfeksiyonları, hepatiti, ensefaliti ve FUO'yu taklit edebilir.

Genetik fenotip ilişkisi belirgin değildir.

Romatolojik hastalık (Erişkin Still, SLE, sJIA) zemininde gelişen HLH MAS (Makrofaj Aktivasyon Sendromu) olarak adlandırılır.

HLH - Sekonder HLH tetikleyici durumlar

- Enfeksiyonlar
 - **EBV**, CMV, Parvovirus, HSV, VZV, Kızamık, HHV8, H1N1, HIV
 - M. tuberculosis
 - Histoplasma capsulatum
 - diğer bakteriyel enfeksiyonlar
- Maligniteler
 - Lenfoma
- İmmün-yetmezlik durumları

HLH – Klasik Laboratuvar Bulguları

- ↑ ↑ Ferritin
- Anemi
- Trombositopeni
- Nötropeni
- ↑ AST & ALT
- ↑ LDH
- ↓ Fibrinojen & ↑ d-dimer
- ↓ NK hücre aktivitesi
- ↑ Solubl IL-2 reseptörü (CD25)

HLH – Tanı Kriterleri (The Histiocyte Society Criteria)

- Moleküler yöntemler ile HLH ilişkili genetik mutasyon varlığı (erişkinlerde heterozigot durum yeterli) veya

Alttaki 8 bulgudan en az 5'inin varlığı

- Ateş yüksekliği ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Splenomegali
- Sitopeni (Periferik kanda $\text{ANC} < 1000/\text{mikroL}$, $\text{Hb} < 9 \text{ g/dL}$, $\text{Trb} < 100000/\text{mikroL}$)
- Hipertrigliseridemi (Açlık $\text{TG} > 265 \text{ mg/dL}$), ve/veya hipofibrinojenemi ($\text{Fib} < 150 \text{ mg/dL}$)
- Kemik iliğinde, dalak, lenf nodu veya karaciğerde hemofagositoz
- Düşük veya çok düşük NK hücre aktivitesi
- Ferritin $> 500 \text{ ng/mL}$ (Zayıf konsensüs, $>3000?$)
- Artmış sIL2 reseptör (CD25) düzeyi $> 2400 \text{ U/mL}$

HLH – Ayırıcı Tanı

- Sepsis
 - Günlerce bakteriyi tanımlayamadığımızda
 - Açıklanamayan nütropeni varsa (örn. kemoterapi)
 - Açıklanamayan KCFT yüksekliği (örn. hepatit, şok karaciğeri)
- Splenomegali
- ↑ ↑ Ferritin (çocuklarda)



HLH – Ayırıcı Tanı

- Sepsis
- TTP / HUS
- Ağır DRESS
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom

HLH – Tedavi

Primer HLH

HLH-94 protokolü

- Deksametazone
- Etoposide
- Siklosporin (bazen verilmiyor)
- +/- intratekal metotreksat
(SSS tutulumu varsa)

Hematopoietik hücre nakli

Sekonder HLH

Altta yatan hastalığa göre

- Steroid
- Altta yatan enfeksiyon malinite tedavisi
- Ağır olgularda HLH-94, anakinra, IVIg, rituximab, alemtuzumab, tacrolimus
- Refrakter hasta hematopoietik hücre nakli



Teşekkür
Ederim