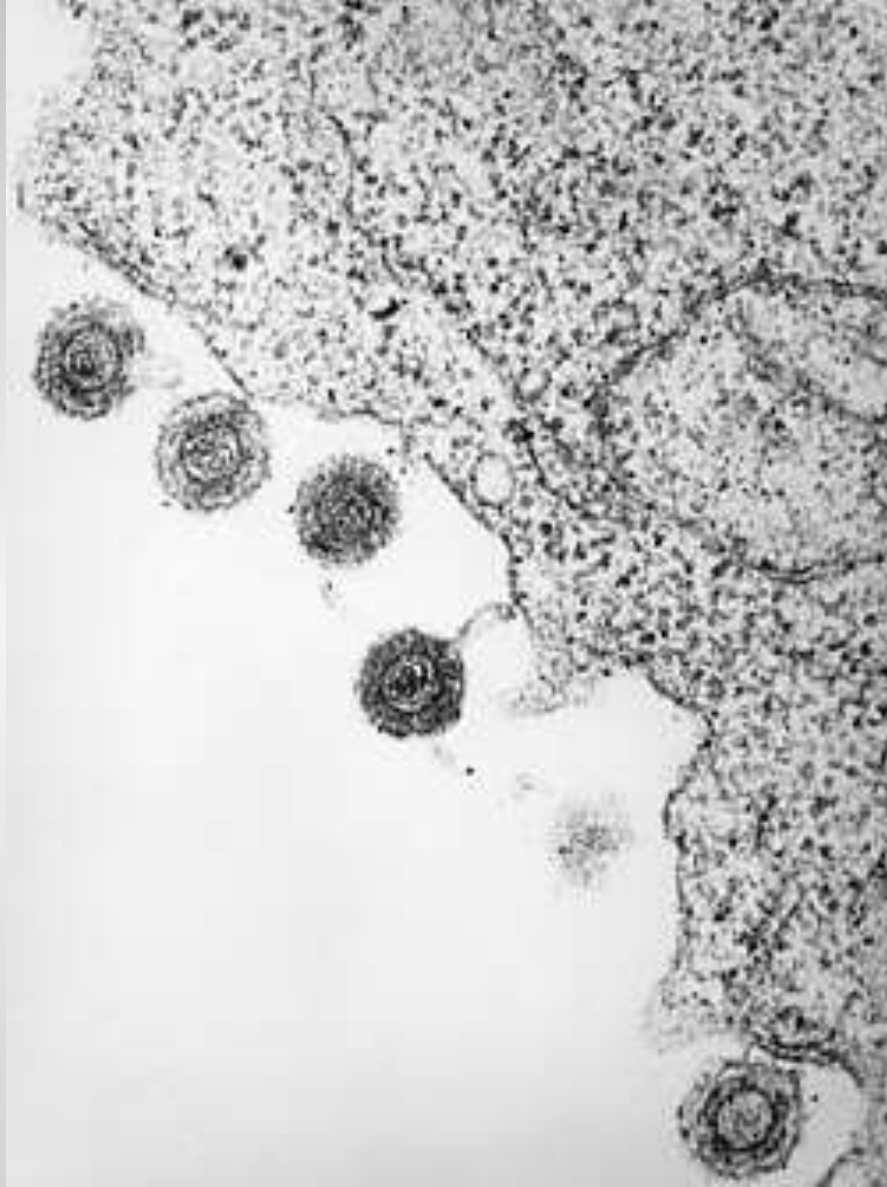


HHV-6 Posttransplant Santral Sinir Sistemi Tutulumları

Ayşe Özlem METE

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD



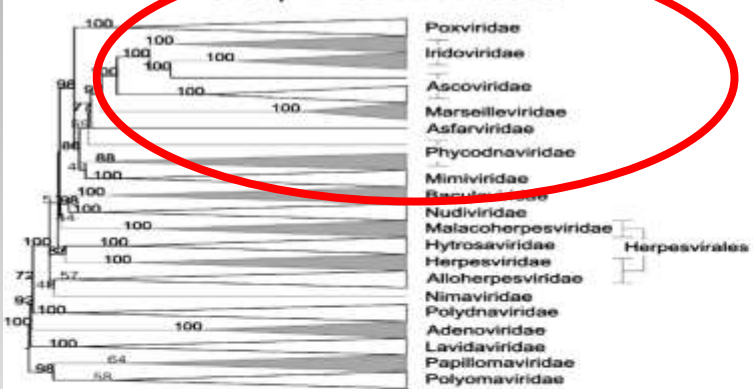
CMV gibi ama????

Bilgi çok az

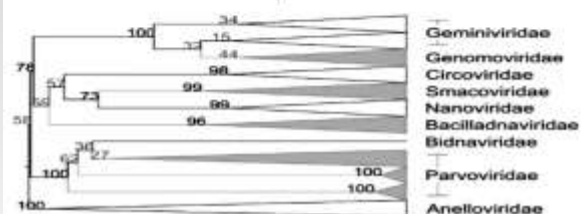
- Nedir? Kimdir?
- Ne yapar?
- İmmünsüprese-İmmüinkompetan konak?
- İmmünopatogenez
 - Hangi maligniteler?
 - Hangi ajanlar?
 - Hangi enfeksiyonlar?
- Tanı
- Tedavi



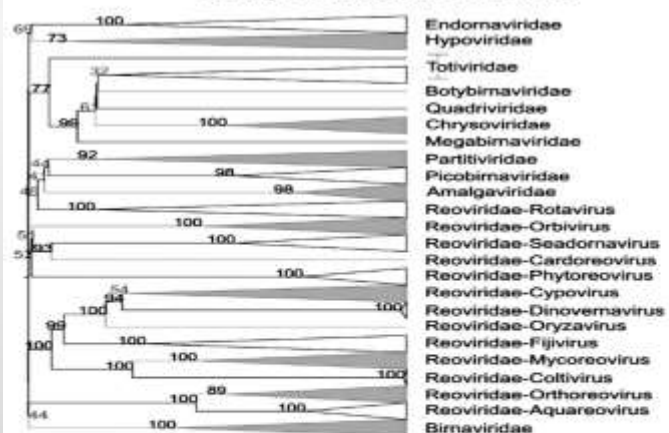
Group I: dsDNA viruses



Group II: ssDNA viruses



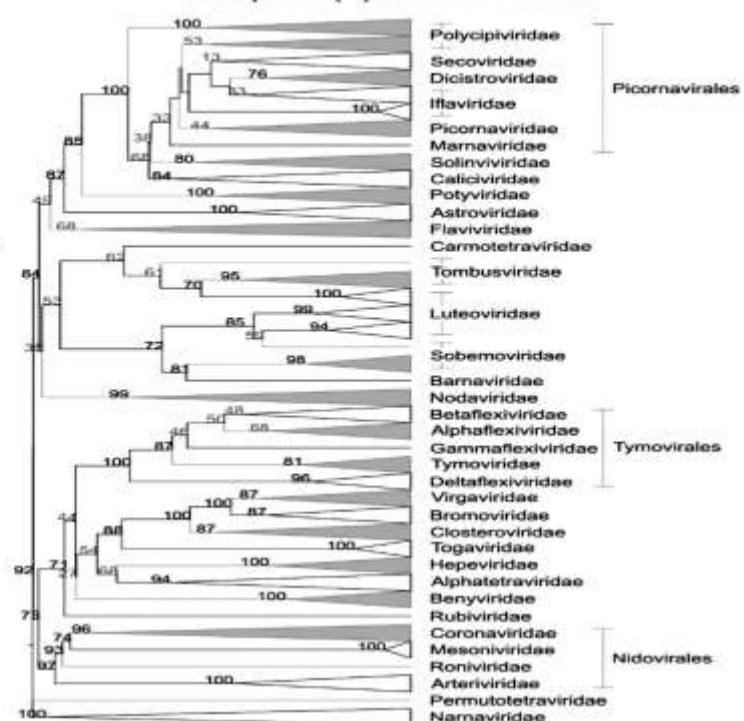
Group III: dsRNA viruses



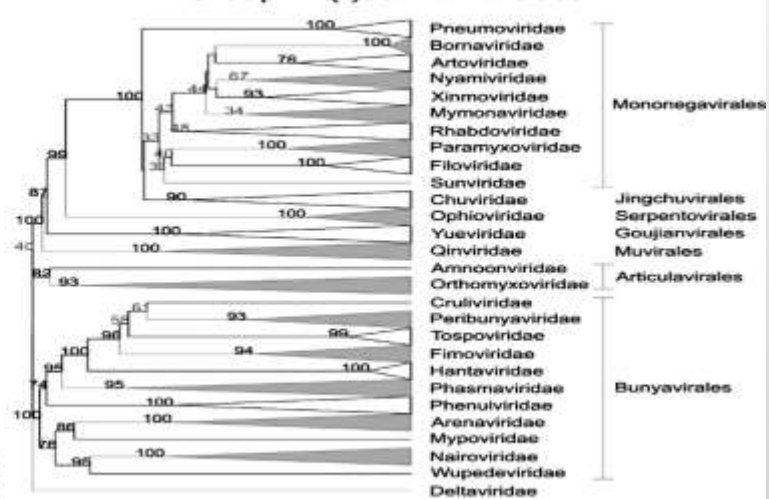
Group VI&VII: RT viruses



Group IV: (+)ssRNA viruses



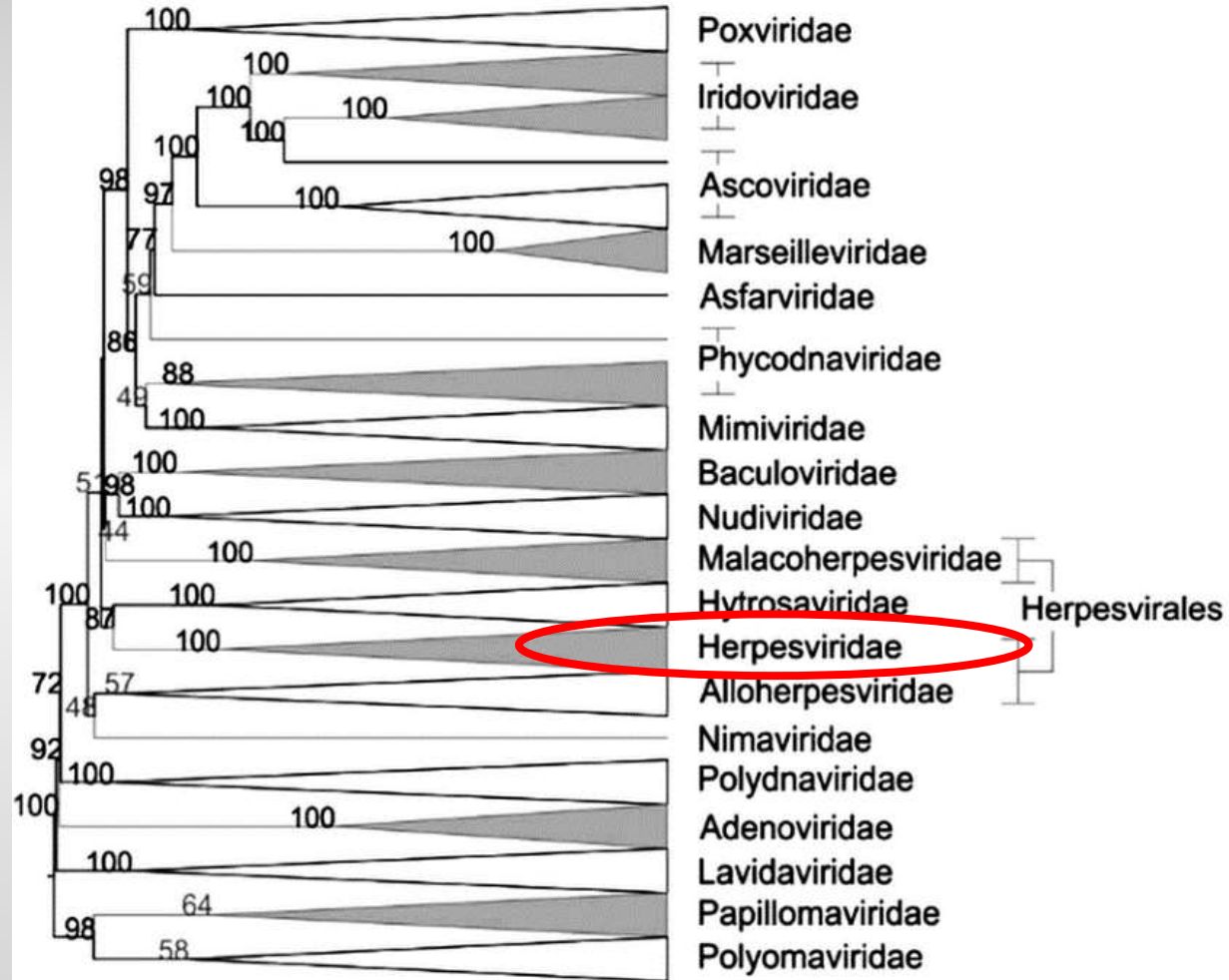
Group V: (-)ssRNA viruses



0.2



Group I: dsDNA viruses



Subfamily	Taxonomic name	Common name
Alpha-herpesvirinae	HHV-1	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
	HHV-2	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
	HHV-3	Varicella-zoster virus (VZV)
Beta-herpesvirinae	HHV-5	Human cytomegalovirus (HCMV)
	HHV-6	HHV-6 variant A or B
	HHV-7	HHV-7
Gamma-herpesvirinae	HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)
	HHV-8	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

HHV, human herpesvirus.

HHV-6

- Betaherpesvirüsler
- Çift sarmal DNA etrafında kapsid
- Çekirdekli hücreler (CD4 + T hücreler dahil)
- Nörotrop
- HHV-6A; HHV-6B (%90 genetik benzer)
- CIHHV-6
 - Telomer bölgesine entegre
 - 1/3 HHV-6A
 - 2/3 HHV-6B

Malignite-Hasta

References	Cancer type	Detection methods	HHV-8 positive tissues	HHV-8 cellular localization	Antigen detection	HHV-8 variant	Disease course
Campioni et al. (86)	DLBCL	PCR, RT-PCR, FISH	Bone marrow, pleural effusion derived mesothelial cells, peripheral blood	17p chromosome region of a marker chromosome	UG4 exhibited levels of transcription (100 ± 15 transcripts/ $1 \mu\text{g}$ RNA)	IcHHV-8A	An 82-years-old man with DLBCL died of respiratory insufficiency
Zhang et al. (87)	PEL-like lymphoma	PCR, FISH, ddPCR	Tumor tissue, peripheral blood	19q telomere absent from lymphoma cells despite retention of both copies of chromosome 19	NA	IcHHV-8A	A 73-years-old woman developed an HHV-8-unrelated PEL-like lymphoma that resolved following R-CHOP therapy, and she remained in remission for 9 years, eventually dying from complications of diabetes
Nakayama-Ichijama et al. (88)	PCLBCL	IHC	Tumor tissue of the leg (HHV-8 coinfection)	Nucleoli of lymphoma cells	NA	NA	A 91-years-old woman developed PCLBCL, leg type. Lymphadenopathy disappeared and skin lesions showed improvement after R-CHOP therapy
Nakayama-Ichijama et al. (88)	DLBCL	IHC	Tumor tissue of the leg (HHV-8 coinfection)	Nucleoli of lymphoma cells	NA	NA	A 69-years-old woman developed DLBCL, not otherwise specified (NOS), nongerminal center B-cell-like subtype, stage IIIA. Symptoms and lesions disappeared after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone
Lohi et al. (89)	ALL	PCR	Blood	22q-tel chromosome region	NA	IcHHV-8	A 3.5-years old girl was diagnosed with ALL. High-copy numbers of HHV-8 were found during induction therapy
Hubacek et al. (91)	AML	PCR, FISH	Hair follicles, blood, all sampled tissues	Integrated on a marker chromosome of unknown origin	NA	IcHHV-8A	A 33-years old woman with AML was found to have high levels of HHV-8A DNA in blood during treatment. She died of CMV pneumonitis after HSCT
Hubacek et al. (91)	ALL	PCR, FISH	Hair follicles, blood, all sampled tissues	18p11.3 chromosome region	NA	IcHHV-8B	A 6-years old boy with ALL developed GVHD post-transplant and later died of CMV pneumonitis
Lin et al. (92)	TCL	Viral culture	Bone marrow	NA	NA	NA	A 48-years-old man developed gamma delta T-cell lymphoma 4 years after undergoing kidney transplantation. Long term remission was not achieved
Delbata et al. (93)	Pre-B-cell ALL	PCR, SB, ISH, FISH	Liver, spleen, lungs, and brain, PBMC	1q44 chromosome region Nuclei of 80% of PBMCs and the majority of leukemic cells	NA	IcHHV-8B	An 83-years-old woman developed pre-B-cell ALL with a t(9;22)(q24; q11) chromosomal abnormality resulting in generation of Philadelphia (Ph1) chromosome

(Continued)

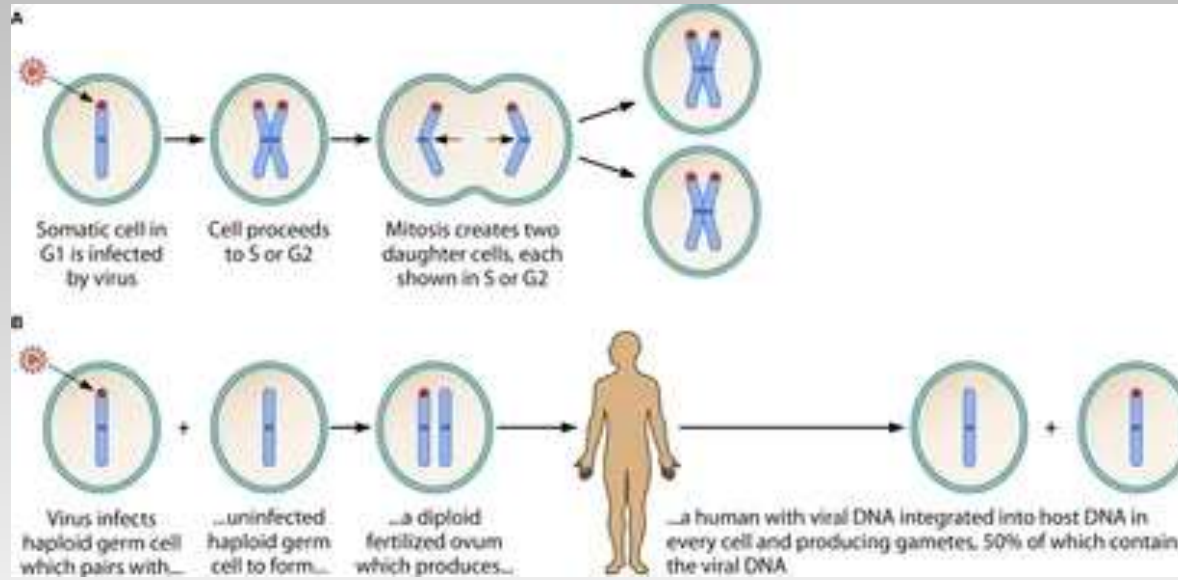
References	Cancer type	Detection methods	HHV-6 positive tissues	HHV-6 cellular localization	Antigen detection	HHV-6 variant	Disease course
Delbata et al. (94)	AML and AILD	PCR	Lymph node, pericardial effusion, liver, BM, lungs, spleen, kidneys, heart	NA	NA	HHV-6B	A 47-years-old man with AML was diagnosed with AILD 4 months after induction of chemotherapy and died of fulminant hepatitis
Bandobashi et al. (95)	Burkitt's Lymphoma	PCR	Bone marrow	Lymphoma cells	NA	NA	A 58-years-old woman developed Burkitt's lymphoma. Chemotherapeutic response was minimal, the disease progressed into a leukemic phase, and she died of septicemia 6 weeks after admission
Meada et al. (96)	NSHL	ISH, IHC, Serology	Lymph nodes	Macrophages and lymphocytes, predominantly in lymphoid follicles, but not in RS nor Hodgkin cells	Antigens detected in lymph nodes	NA	A 7-years-old boy showed changes developed HL of the NS-LD subtype. Chemotherapy resulted in complete remission
Stöberg et al. (97)	Diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis	PCR	CSF, serum, and tumor tissue	NA	Limited attempts at antigen detection were unsuccessful	HHV-6A	A 2-years-old boy developed a leptomeningeal tumor. After chemotherapy and complementary antiviral therapy, the boy's clinical condition stabilized, and his predominant problem became a gradually more evident autistic disorder
Rantala et al. (98)	Pilocytic astrocytoma	PCR	CSF initially, tumor tissue	NA	NA	NA	A 14-months old girl developed a pilocytic astrocytoma in the cerebellum 11 months after a period of fever, exanthema, encephalitis, carditis, and intractable seizures, during which time HHV-6 was identified in the CSF. After removal of the tumor, she still had severe hypotonia, poor social contact, and up to 5 series of infantile spasms daily

- HHV-6 enfeksiyonunu:
 - Monositler/makrofajlar ve glial hücreler dahil olmak üzere birden fazla hücre tipinde
- HHV-6 DNA
 - Akut veya geçmiş HHV-6 enfeksiyonu kanıtı olan küçük çocukların %42'sinin BOS'ta
 - Sağlıklı bireylerinin yaklaşık üçte birinin beyin dokusunda.
- HHV-6'nın koku alma yoluyla merkezi sinir sistemine (?)
- Ensefalit ortamında izole edilen HHV-6B'nin, latent virüsten kaynaklanıp kaynaklanmadığı (?)
 - Kandaki monositler
 - Merkezi sinir sistemi hücreleriyle
 - Her ikisinden kaynaklı

- HHV-6B'nin farklı doğası ve latent enfeksiyona neden olması, hastalığı virüsle ilişkilendirmeyi zorlaştırmaktadır.



- Bu durumu daha da karmaşık hale getiren şey, HHV-6 biyolojisinin henüz araştırılmaya devam eden yeni bir yönü olan **kalıtsal kromozomal olarak entegre HHV-6 (CİHHV-6)** dır.



HHV-6A/B DNA'sının somatik bir hücrenin kromozomuna ve bir germ hücresinin konak kromozomuna entegre olmasının sonuçları. (A) Edinilmiş virüsün DNA'sını (kırmızı renkte) somatik bir hücrenin kromozomunun telomerine entegre ettiğini göstermektedir. Bunun, HHV-6A/B'nin latentliğe ulaştığı bir mekanizma olduğu varsayılmıştır. Viral genom sperm veya yumurtanın DNA'sına entegre olmadığından, **viral genomun dikey iletimi gerçekleşmez.** (Not: Bu şekil, 23 kromozomdan yalnızca birini, erken metafazda göstermektedir ve viral enfeksiyon ve integrasyonun G1 fazında meydana geldiğini, daha sonra S fazında çoğaldığını ve mitoz sırasında her iki yavru hücreye geçtiğini varsaymaktadır. Entegrasyon olayı S veya G2 fazları sırasında meydana geldiğinde (şekilde gösterilmemiştir) yavru hücreler bir mozaik oluşturur, çünkü biri viral genomu içerirken diğeri içermez.) (B) Eski bir olayı anlatır: **İnsanlık tarihinde birkaç kez, viral genom bir haploid germ hücresi kromozomunun DNA'sına entegre olmuştur. Bu, viral genomu içeren döllenmiş bir yumurtaya ve dolayısıyla viral genomun her hücredeki bir kromozoma entegre olduğu bir insana yol açmıştır: kalıtsal kromozomal olarak entegre HHV-6 (iciHHV-6).** Mendelyen, entegre viral DNA gametlerin %50'sinde (sperm veya yumurta) mevcuttur. İnsanların yaklaşık %1'i iciHHV-6 ile doğar. Germ hücreleri de dahil olmak üzere her hücrede viral genomun kalıtsal varlığı, edinilmiş virüsün hedef somatik hücrelerin yalnızca küçük bir kısmına entegre olmasıyla çelişmektedir.

Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation

Katherine N Ward,¹ Joshua A Hill,² Petr Hubacek,³ Rafael de la Cueva,⁴ Roberto Crocchiolo,⁵ Hermann Einsele,⁶ David Navarro,⁷ Christine Catherine Cordonnier,⁸ and Per Ljungman,⁹ for the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)*

Table 4. Human herpesvirus 6B reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: disease associations.

Epidemiological associations	Level of <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> support for causation
HHV-6B end-organ disease	
Encephalitis (predominantly limbic)	Strong
Non-encephalitic central nervous system dysfunction e.g. delirium, myelitis	Moderate
Myelosuppression, allograft failure	Moderate
Pneumonitis	Weak
Hepatitis	Weak
Other	
Fever and rash	Strong
Acute graft-versus-host disease	Moderate
CMV reactivation	Moderate
Increased all-cause mortality	Weak

HHV-6B: human herpesvirus 6B; CMV: cytomegalovirus. Adapted from Table 29.2 in Hill and Zerr.⁹⁸



Guideline

Guidelines for Infection Prophylaxis, Monitoring and Therapy in Cord Blood Transplantation



Amanda L. Olson^{1,*}, Ioannis Politikos², Claudio Brunstein¹, Fillipo Milano³, Juliet Barker², Joshua A. Hill³, on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Cord Blood Special Interest Group

¹ The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

² Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

³ The Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington

ABSTRACT

As an alternative stem cell source, cord blood (CB) has many advantages. However, delayed engraftment, lack of transferred immunity, and a significant incidence of acute graft-versus-host disease renders CB transplant (CBT) recipients at high risk of infectious complications. This guidance written by CBT and infectious disease experts outlines evidence-based recommendations for the prevention and treatment of opportunistic infections in adult patients undergoing CBT. Topics addressed include bacterial, fungal, viral, pneumocystis jirovecii and toxoplasmosis prophylaxis, suggested PCR monitoring for viruses, therapy for the most commonly encountered infections after CBT. We review key concepts including the recent important role of letermovir in the prevention of CMV reactivation. In instances where there is a paucity of data, practice recommendations are provided, including the duration of antimicrobial prophylaxis.

Table 2

Summary of Viral Monitoring Recommendations Using Quantitative PCR

	Recommended Monitoring	Comments*
CMV	If recipient seropositive, twice weekly early after transplantation through day 100. Extended monitoring beyond day 100 on a weekly basis should be performed at least until patients have 3 negative test results and are off systemic corticosteroids.	Alternative: weekly could be considered only if on letermovir prophylaxis.
HHV-6	Can be considered early after transplantation, but utility of monitoring is not proven.	Alternative: as clinically indicated.
Adenovirus	Can be considered early after transplantation with pre-emptive therapy of high level viremia.	
EBV	Consider monitoring in the first 100 days, especially if GVHD with pre-emptive therapy of high level viremia.	
Toxoplasmosis	Can be considered early after transplantation if recipient seropositive, but utility is not proven.	

* Extended monitoring of CMV and EBV is recommended in the setting of systemic immunosuppression with corticosteroids or slow immune reconstitution.



ORIGINAL ARTICLE

Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis

M Ogata^{1,2}, T Satou¹, Y Inoue¹, K Takano¹, T Ikebe¹, T Ando¹, J Ikewaki¹, K Kohno¹, A Nishida³, M Saburi³, Y Miyazaki³, E Ohtsuka³, Y Saburi³, T Fukuda⁴ and J Kadota¹

High incidences of human herpesvirus (HHV)-6 encephalitis have recently been reported from several Japanese SCT centers. To evaluate the effect of low-dose foscarnet (PFA) in preventing HHV-6 infection among recipients of unrelated BM or cord blood (CB), we examined consecutive cohorts without prophylaxis against HHV-6 (Cohort 1, $n = 51$) and with PFA prophylaxis (Cohort 2, PFA 50 mg/kg/day for 10 days after engraftment, $n = 67$). Plasma real-time PCR assay was performed weekly. High-level reactivation defined as HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL by day 70 was the primary endpoint. No significant reduction of high-level reactivation was seen in Cohort 2 (19.4%) compared with Cohort 1 (33.8%, $P = 0.095$). A trend was identified toward fewer high-level HHV-6 reactivations in Cohort 2 among recipients of unrelated BM ($P = 0.067$), but no difference in incidence was observed among CB recipients ($P = 0.75$). Breakthrough HHV-6 encephalitis occurred following PFA prophylaxis in three patients, and incidence of HHV-6 encephalitis did not differ between Cohort 1 (9.9%) and Cohort 2 (4.5%, $P = 0.24$). In conclusion, 50 mg/kg/day of PFA does not effectively suppress HHV-6 reactivation and cannot prevent all cases of HHV-6 encephalitis. To effectively prevent HHV-6 encephalitis, alternative approaches based on the pathogenesis of HHV-6 encephalitis will probably be required.

Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 257–264; doi:10.1038/bmt.2012.121; published online 2 July 2012

Keywords: human herpesvirus-6; HHV-6 encephalitis; foscarnet; prophylaxis; allo-SCT



viruses



Review

Human Herpes Virus-6 (HHV-6) Reactivation after Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor (CAR)- T Cell Therapy: A Shifting Landscape

Eleftheria Kampouri ^{1,*} , Guy Handley ^{2,3}  and Joshua A. Hill ^{4,5,6} 

Laboratuvar tanı???

Klinik tanı???

Riskli popölasyon...

Spesifik Tedavi???

Palyatif/ Konservatif tedavi

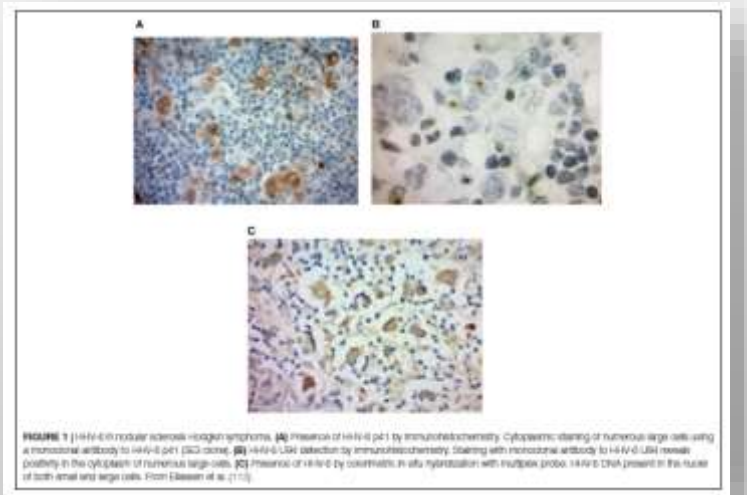


HHV-6

- Bulaş yolu???
- Primer Enfeksiyon
 - <3 yaş
 - 6. hastalık; ekzantema subitum
- Reaktivasyon
 - Genelde immünsüpresyon

Donör kaynaklı yeni enfeksiyon???

Presentación clínica HHV-6		
Primoinfección		Reactivación
Convulsiones (15%)		• Encefalitis límbica • Encefalitis
Síntomas espiratorios-parotídeos (45%) • Neumonitis • Miocardopatia • Miocarditis		Herpes oral Faringitis
Gastrointestinales (40%) hepatitis		
Exantema (25-30%)		Genital herpes
Fiebre (90%) inestabilidad (85%) adenopatías (65%)		Herpes perianal



Klinik:

- İmmünyokompetan Hastalar:
 - Roseola Infantum (ilk 3 yaş)
 - Febril Nöbetler
 - Ensefalit
- İmmünyosüprese Hastalar
 - HSCT-R (Haploidentik) ★
 - CART-cell-R
 - SOT
 - Diğer...

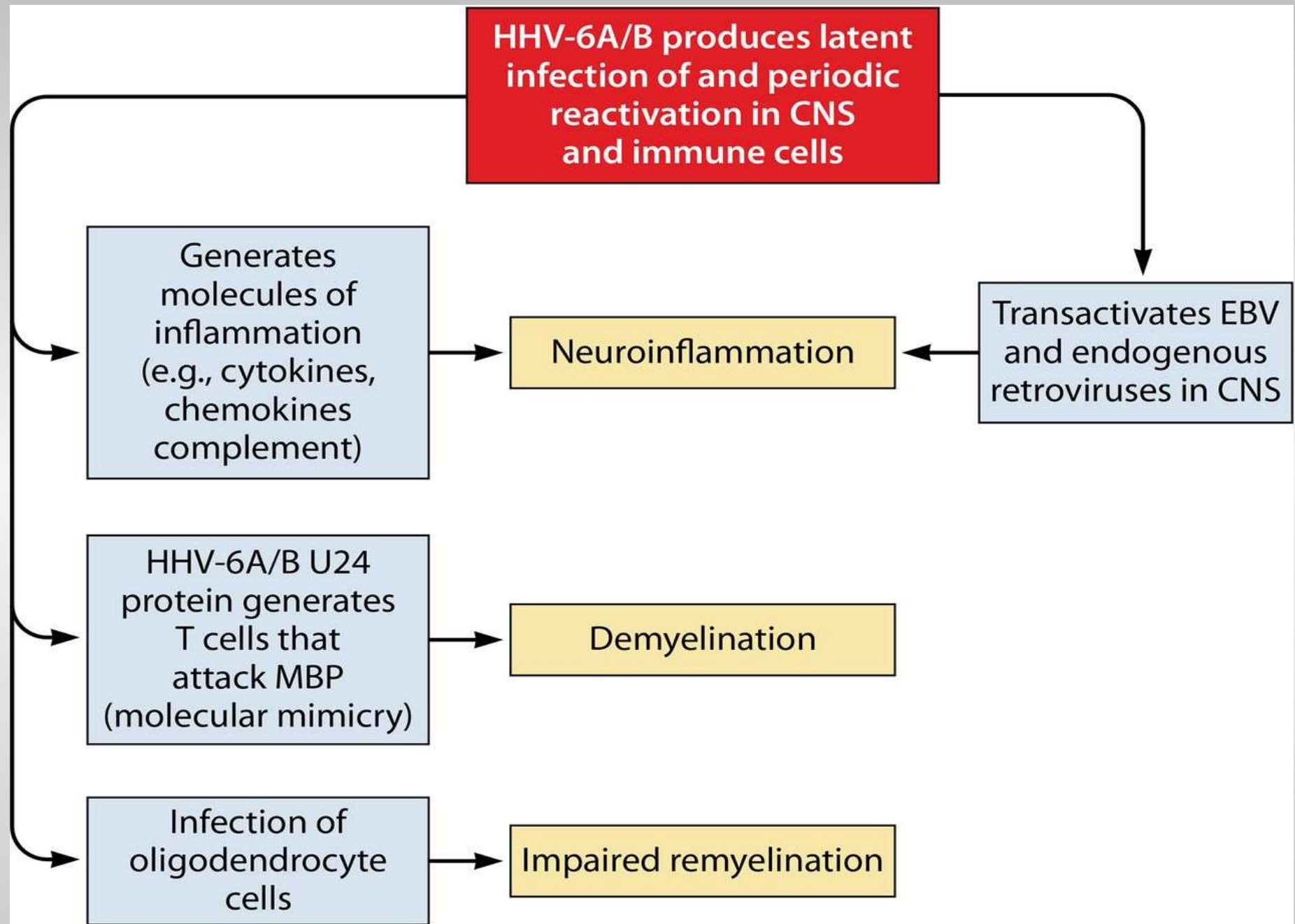
HHV-6B reaktivasyonu, allojenik HCT uygulanan hastaların %30 ila %70'inde, tipik olarak nakilden sonraki iki ila dört hafta arasında meydana gelir.

Ensefalit, allojenik HCT alıcılarında HHV-6B reaktivasyonunun en net şekilde belirlenmiş klinik belirtisidir ve önemli morbiditeye yol açabilse de, bu hastaların küçük bir alt grubunda görülür.

HHV-6 Ensefaliti

- Tanı???
 - Trombositopeni
 - LP kontrendikasyonu
 - BOS PCR
- HSCT alıcılarında





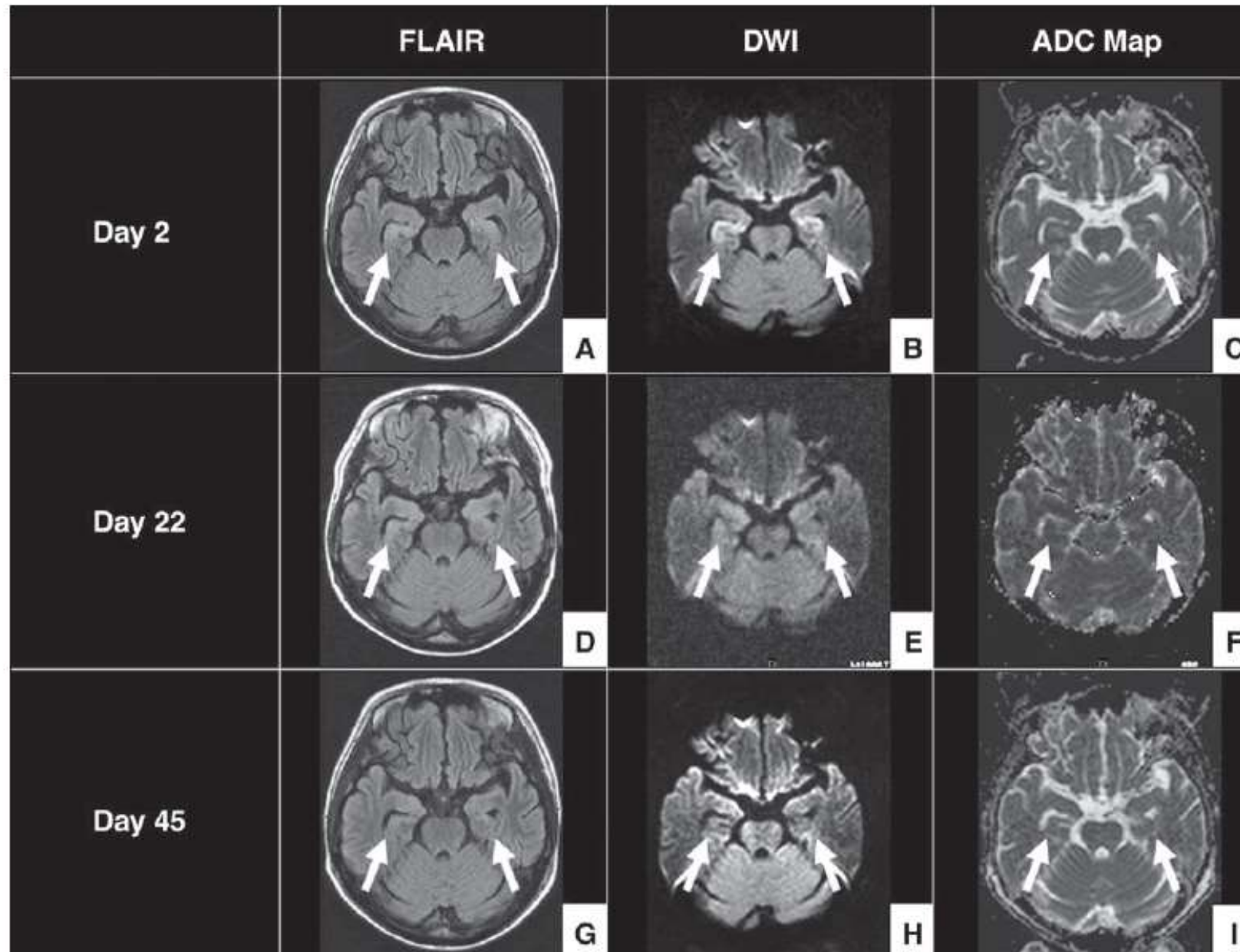
HHV-6 Ensefaliti:

- Allojenik HCT alıcılarında HHV-6B reaktivasyonunun en açık şekilde belirlenmiş kliniğidir
- **PALE:** Posttransplant Acute Limbik Ensefalit

Klinik bulgular:

- HHV-6B ensefaliti, çeşitli vaka raporları ve vaka serilerinde tanımlanmıştır.
- Bu sendrom, **nöbetlerle birlikte veya nöbetsiz konfüzyon ve anterograd amnezi** ile birlikte,
- Beyin omurilik sıvısında (BOS) **HHV-6B DNA'sının** saptanması ve/veya başka nedenler saptanmadan beyin dokusunda aktif enfeksiyon kanıtı ile karakterizedir.
- **BOS hücre sayısı ve protein** konsantrasyonu genellikle normal veya hafif yüksektir
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle **medial temporal loblarda hiperintensiteler** gösterir.

CT and MRI of Human Herpesvirus 6 Encephalopathy



Post-transplant acute limbic encephalitis

Clinical features and relationship to HHV6

W.W. Seeley, MD*
F.M. Marty, MD*
T.M. Holmes, MD
K. Upchurch, MD
R.J. Soiffer, MD
J.H. Antin, MD
L.R. Baden, MD
E.B. Bromfield, MD

CME

Address correspondence and
reprint requests to Dr. William
W. Seeley, UCSF Memory and
Aging Center, Box 1207, San
Francisco, CA 94143-1207
wseeley@memory.ucsf.edu

ABSTRACT Background: Acute limbic encephalitis has been reported in the setting of treatment-related immunosuppression and attributed to human herpesvirus-6 (HHV6) infection. Clinical and laboratory features of the syndrome were reviewed. Methods: We reviewed the clinical, EEG, MRI, and laboratory features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and this syndrome, we reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and this syndrome, we reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Results: We reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and this syndrome, we reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Conclusion: We reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and this syndrome, we reviewed the clinical features of the syndrome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **NEUROLOGY 2007;69:156-**

- 9 hastadan oluşan başka bir seride, HCT'den semptomların başlangıcına kadar geçen medyan süre 21 gündü (6-145 gün).
- Tüm hastalarda **konfüzyon ve baş ağrısı görüldü**,
- Sadece ikisinde ateş vardı.
- **Kişilik değişiklikleri, sinirlilik, ilgisizlik, aralıklı konfüzyon ve unutkanlık** vardı.
- 7 hastadaki nörolojik muayenede anterograd amnezi, konfüzyon, değişken seviyelerde yönelim bozukluğu, karmaşık komutları takip edememe ve bradifreni (yavaş düşünce süreci) görüldü.
- Kalan 2 hasta, başka bir rahatsızlık için entübasyon ve/veya sedasyon nedeniyle değerlendirilemedi.

Post-transplant acute limbic encephalitis

Clinical features and relationship to HHV6

W.W. Seeley, MD*
F.M. Marty, MD*
T.M. Holmes, MD
K. Upchurch, MD
R.J. Soiffer, MD
J.H. Antin, MD
L.R. Baden, MD
E.B. Bromfield, MD

CME

Address correspondence and reprint requests to Dr. William W. Seeley, UCSF Memory and Aging Center, Box 1207, San Francisco, CA 94143-1207
wseeley@memory.ucsf.edu

ABSTRACT Background: Acute related immunosuppression and laboratory features of the syndrome the clinical, EEG, MRI, and laboratory features of the syndrome and this syndrome, we reviewed center from March 17, 2003, the distinctive clinical syndrome features: uretic hormone secretion, mild clinical or subclinical seizures. MRI area, and hippocampus on T2, imaging (DWI) sequences. CSF lumbar puncture. All patients were among long-term survivors. The amygdala and hippocampus. Amriod, positive results occurred on undergoing allogeneic hematopoietic limbic encephalitis (PALE), a distinctive aggressive seizure control and, presence of human herpesvirus-6. **NEUROLOGY 2007;69:156-165**

- 27 hastadan oluşan bir seride, tüm hastalarda nörolojik sendromun (PALE) başlangıcından önce engraftman sağlandı ve nörolojik semptomların başlangıcına kadar geçen ortalama süre HCT'yi takiben **29 gün** (aralığı 14 ila 61 gün).
- Çoğu hastada **konfüzyon** olarak başladı ve tüm hastalarda birkaç gün içinde **yoğun anterograd amneziye** ve yamalı retrograd amneziye ilerler
- **Ateş** sadece iki hastada mevcuttu (greft-versus-host hastalığı (GVHD) veya eş zamanlı enfeksiyon).

- Başlangışta uyanık ve tetikte olan hastalar daha sonra **uyuşuk ve uykulu hale**
- Bazı klinik **nöbetler ve temporal bölgede** lokalize olan elektroensefalogramda (EEG) eş zamanlı epileptiform aktivite
- Hastaların %40 ila %70'inde belirgin nöbetler bildirilmiştir ve nöbetler hastaların daha da yüksek bir oranında elektroensefalogramla tespit edilmiştir; bu da **subklinik nöbetlerin meydana geldiğini göstermektedir.**
- **Vücut ısısında geniş değişiklikler** (30-38°C arasında), kan basıncı ve kalp atış hızında dalgalanmalar ve hipotalamik tutulumu düşündüren santral diabetes insipidus

Risk faktörleri

- HCT alıcıları arasında, **nakil türü** → reaktivasyon için riski
- Allojenik HCT alıcıları, otolog HCT alıcılarına kıyasla HHV-6B reaktivasyonu açısından daha yüksek risk altındadır;
- Allojenik HCT alıcıları arasında
 - Akraba olmayan
 - İnsan lökosit antijeni (HLA) uyumsuz donörlerden

Br J Haematol. 2005;128(1):66.

J Infect Dis. 2006;193(1):68.

Clin Infect Dis. 2013;57(5):671. Epub 2013 May 30.

Risk faktörleri

- **Kök hücre kaynağı** da yeniden aktivasyon riskini etkiler;
 - Kordonu kanı kök hücresi alıcıları: %70-90
 - Periferik kan veya kemik iliği kök hücresi alıcıları: % 30-50reaktivasyon yaşarlar

Risk faktörleri

- Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör süper ailesinden **CD134**, HHV-6B'nin hücrelere girişi için bir reseptör olarak tanımlanmıştır
- CD4+ T hücrelerindeki ifade düzeyleri, reaktivasyonunda rol oynayabilir.
- Nakil öncesinde daha yüksek **CD134/CD4 oranının**, allojenik HCT'yi takiben HHV-6B reaktivasyonu riskinin daha yüksek

J Infect Dis. 2016;214(12):1911

J Clin Virol. 2018;102:50.

Risk faktörleri

- Genç yaş
- Erkek cinsiyeti
- Altta yatan hastalık, nakil öncesi risk faktörleri

Risk faktörleri (Tedavi ilişkili)

- GVHD karşı profilaksi için kullanılan bir **anti-CD3 monoklonal antikor** olan **BC3**'ün alınması da nakilden sonra HHV-6B reaktivasyonu riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.
- Glukokortikoid alımı nakil sonrası risk faktörü olarak tanımlanmıştır

Risk faktörleri (Tedavi ilişkili)

- Siklofosfamid, GVHD profilaksisi için nakil rejimlerinin bir parçası olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır ve HHV-6 reaktivasyonu ve diğer virüslerle reaktivasyon/enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir
- Letermovirin CMV profilaksisi için artan kullanımı, HHV-6'ya karşı da etkili olan gansiklovir gibi geniş spektrumlu antivirallerin kullanımını azaltmıştır ; ancak bunun HHV-6 reaktivasyonu veya hastalığının daha yüksek insidansı

Tanı:

- **Klinik şüphe:** Nakilden sonraki ilk 2-6 hafta içinde, özellikle T hücre depleasyonu veya HLA uyumsuz nakil sonrası.
- **Tanı yöntemleri:**
 - **BOS'ta HHV-6 DNA PCR: Altın standart.**
 - **BOS bulguları:** Lenfositik pleositoz, hafif protein artışı olabilir ama bazen normal de olabilir.
 - **Beyin MR'ı:** Tipik olarak **medial temporal lob (hipokampal bölgeler) tutulumları** → hiperintensite (T2/FLAIR).
 - **Kan PCR:** Yardımcıdır ama tek başına tanı koydurmaz (plazma DNA viremisinin yüksekliği tanıyı destekler).

Neden her zaman enfeksiyonu göstermez?

1. Latent/persistan enfeksiyon:

- HHV-6 birçok insanda latent kalabilir.
- Nakil sonrası immünsüpresyonla reaktivasyon görülebilir.
- BOS'ta düşük kopya sayıları her zaman aktif ensefalit anlamına gelmez.

2. Kromozomal entegre HHV-6 (ciHHV-6):

- Popülasyonun yaklaşık %1'inde HHV-6 genomu germline DNA'ya entegre olabilir.
- Bu kişilerde kanda ve bazen BOS'ta **yüksek kopya sayılı PCR pozitifliği** görülebilir → ama bu **aktif enfeksiyon değildir**.

3. Kontaminasyon veya düşük spesifite:

- PCR çok duyarlı olduğundan, düşük seviyeli pozitiflik yalancı olabilir.



Human herpesvirus 6–specific T-cell immunity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients

Maddalena Noviello,^{1,2,*} Francesca Lorentino,^{3,*} Elisabetta Xue,³ Sara Racca,⁴ Giulia Furnari,⁵ Veronica Valtolina,^{1,2} Edoardo Campodonico,^{3,5} Roee Dvir,⁴ Maria Teresa Lupo-Stanghellini,³ Fabio Giglio,³ Simona Piemontese,³ Daniela Clerici,³ Chiara Oltolini,⁶ Elena Tassi,^{1,2} Valeria Beretta,^{1,2} Francesca Farina,³ Daniele Mannina,³ Anna Ardemagni,⁴ Luca Vago,^{5,7} Massimo Bernardi,³ Consuelo Corti,³ Jacopo Peccatori,³ Massimo Clementi,^{4,5} Fabio Ciceri,^{3,5} Chiara Bonini,^{1,2,5,†} and Raffae

¹Experimental Hematology Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, ²Cell Therapy Immunomonitoring Laboratory, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, ³Haematology and Bone Marrow Transplant Unit, and ⁴Laboratory of Microbiology and Virology, Ospedale San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; ⁵Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy; and ⁶Infectious Disease Unit and ⁷Unit of Immunogenetics, Leukemia Genomics and Immunology, Ospedale San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Key Points

- HHV-6 reactivation can be life-threatening for patients who are immunocompromised.
- Posttransplant HHV-6–specific T cells, detectable via ELISpot assay, are significantly associated with clinically relevant infection.



Klinik

- Genellikle **subakut başlangıçlı ensefalopati** tablosu:
 - Konfüzyon, ajitasyon, davranış değişiklikleri
 - Epileptik nöbetler (özellikle temporal lob kaynaklı parsiyel nöbetler)
 - Kısa süreli bellek bozuklukları
 - Bilinç değişiklikleri, ilerleyici koma
- Ateş eşlik edebilir (nadir).

Unique Challenges to Diagnosing Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Encephalitis Following Post-Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Case and Brief Review

Harrison Zhu^{1,2} , Amir Ali³, Karrune V. Woan³, Eric Tam³, George Yaghmour³, Alan Flores³, and Preet Chaudhary³

Cell Transplantation
Volume 31: 1–7
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09636897221119734

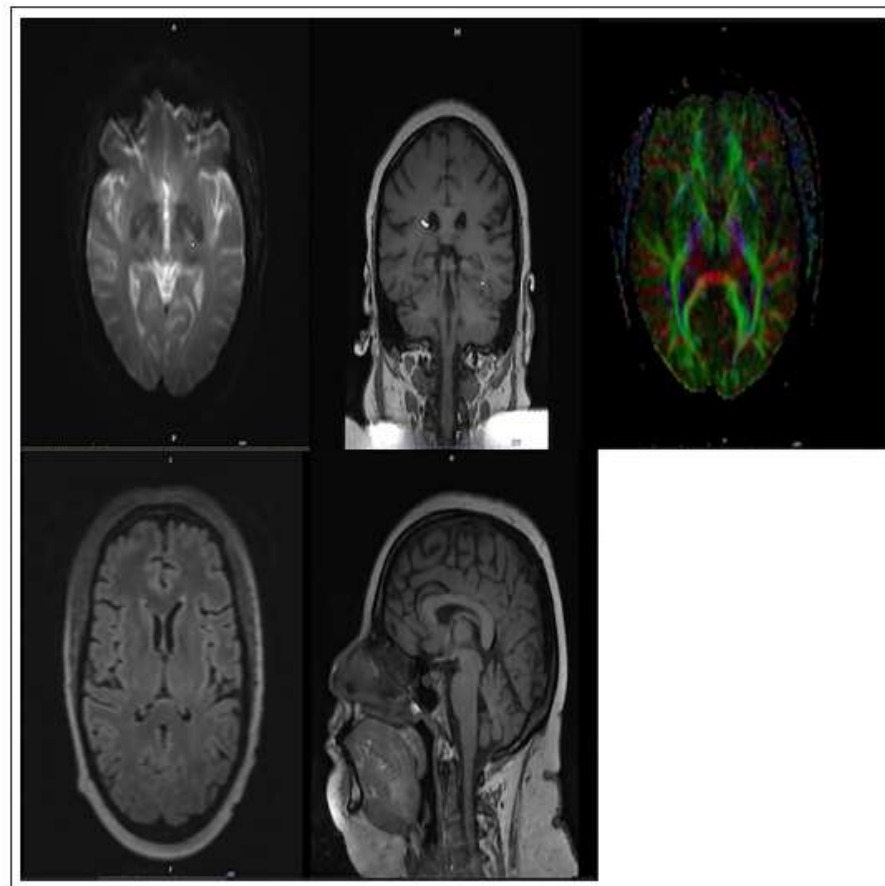


Figure 1. Axial, coronal, and sagittal MRIs demonstrating abnormal symmetric T2/Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) hyperintense signal involving the hippocampus and amygdala bilaterally with associated faint restricted diffusion. MRI: magnetic resonance imaging.

Durum	Klinik bulgu	MR bulgusu	Viral yük	Yorum
Aktif HHV-6 ensefaliti	Var (ensefalopati, nöbet)	Var (temporal lob lezyonu)	BOS'da orta–yüksek, kan düşük/negatif	Tanı lehine
Latent	Yok veya hafif	Yok	BOS'da düşük pozitiflik	Genelde anlamlı değil
ciHHV-6 (entegrasyon)	Yok	Yok	Kan ve BOS'da çok yüksek yük	Aktif enfeksiyon değil

GUIDELINE ARTICLE

Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation



Ferrata Storti Foundation

Katherine N Ward,¹ Joshua A Hill,² Petr Hubacek,³ Rafael de la Camara,⁴ Roberto Crocchiolo,⁵ Hermann Einsele,⁶ David Navarro,⁷ Christine Robin,⁸ Catherine Cordonnier,⁹ and Per Ljungman;⁹ for the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)*

Haematologica 2019
Volume 104(11):2155-2163

Antikor testi HHV-6A / HHV-6B ayırımını yapamaz!

Çoğunlukla kullanılan PCR testleri Ayırımı yapamaz ancak yeni yöntemler...

Table 2. Human herpesvirus 6 (HHV-6) diagnostic tests.

Method	Use and limitations
Virus culture*	Diagnosis of infection: gold standard, specialized, labor-intensive
Viral antigen test (immunohistochemical staining)*	Diagnosis of infection: limited sensitivity, slow turn-around time
Detection of viral mRNA by reverse transcription PCR*	Late gene transcripts to confirm virus replication. No international standardization or specific thresholds for virus replication, especially for CIHHV-6
Quantitative viral DNA PCR	Longitudinal studies, comparison of HHV-6 DNA levels in blood <i>vs.</i> organs. Can discriminate between HHV-6A and HHV-6B*
Droplet digital PCR*	Precise method for DNA levels, identification of CIHHV-6
Fluorescence <i>in situ</i> hybridization*	Confirmation of CIHHV-6

*Not available to most diagnostic laboratories. PCR: polymerase chain reaction; CIHHV-6: chromosomally integrated HHV-6.

HHV-6 BOS PCR Pozitiflik Algoritması

1. Klinik değerlendirme

- Ensefalopati, nöbet, bellek bozukluğu, konfüzyon var mı?
- Yoksa → izolasyon olabilir.

2. MR görüntüleme

- Medial temporal lob tutulumları (T2/FLAIR hiperintensitesi) var mı?
- Yoksa → klinik uyumsuz olabilir.

3. Viral yük (PCR kopya sayısı)

- **Düşük/orta yük:** daha çok reaktivasyon veya latentlik düşündürür.
- **Çok yüksek yük ($>10^6$ kopya/mL kanda):** kromozomal entegre HHV-6 (ciHHV-6) olasılığı artar.

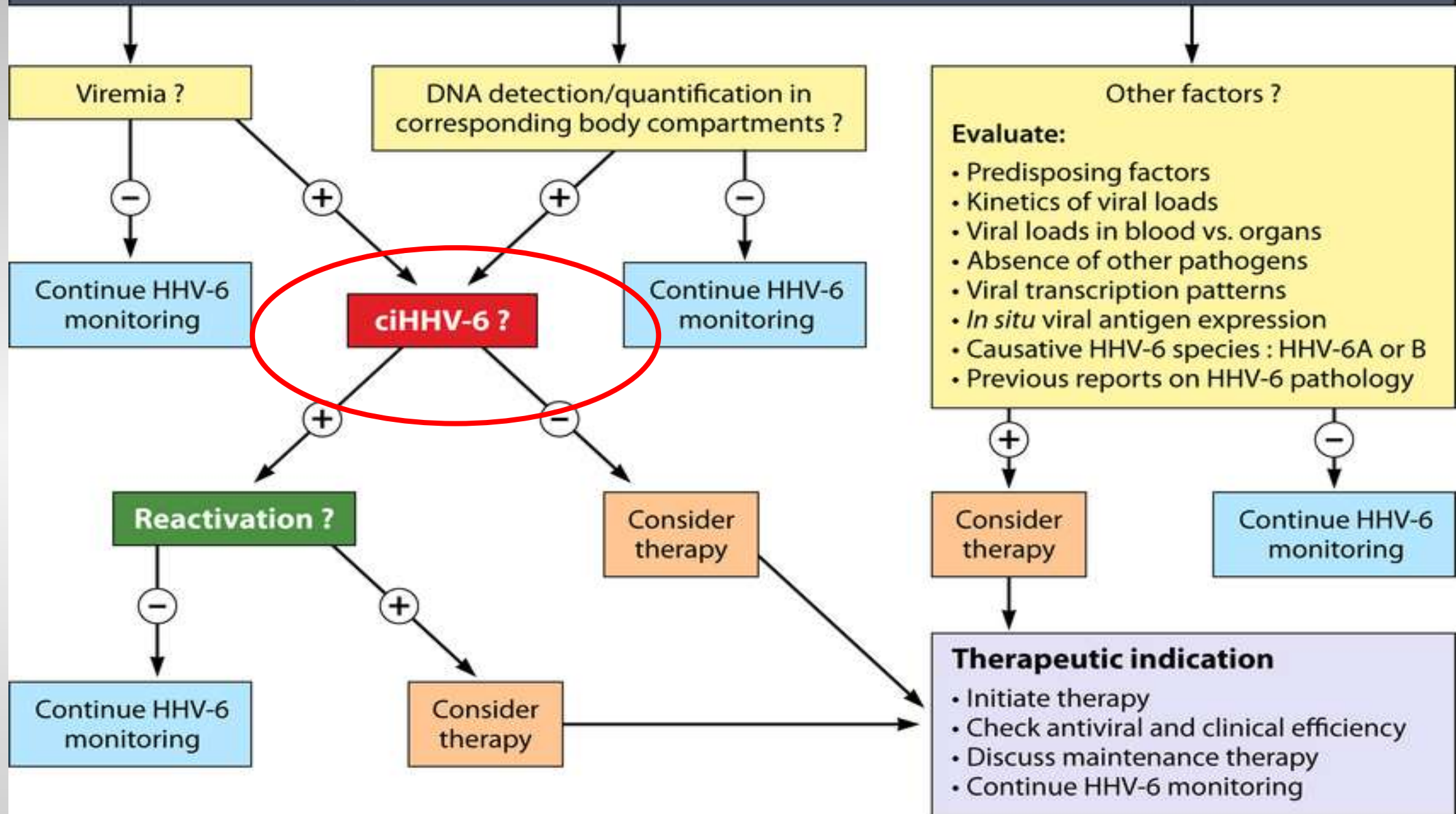
4. Kan PCR

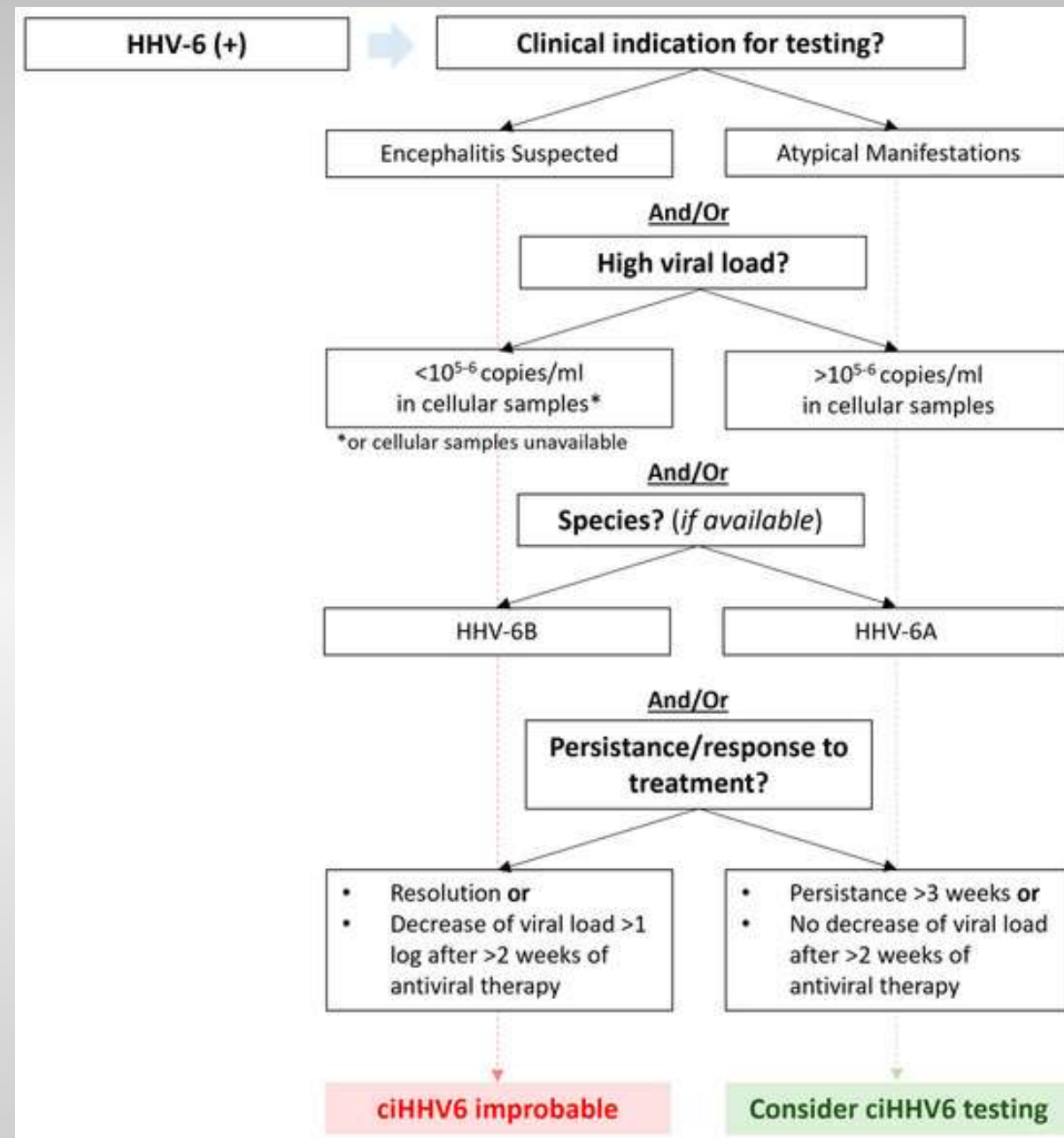
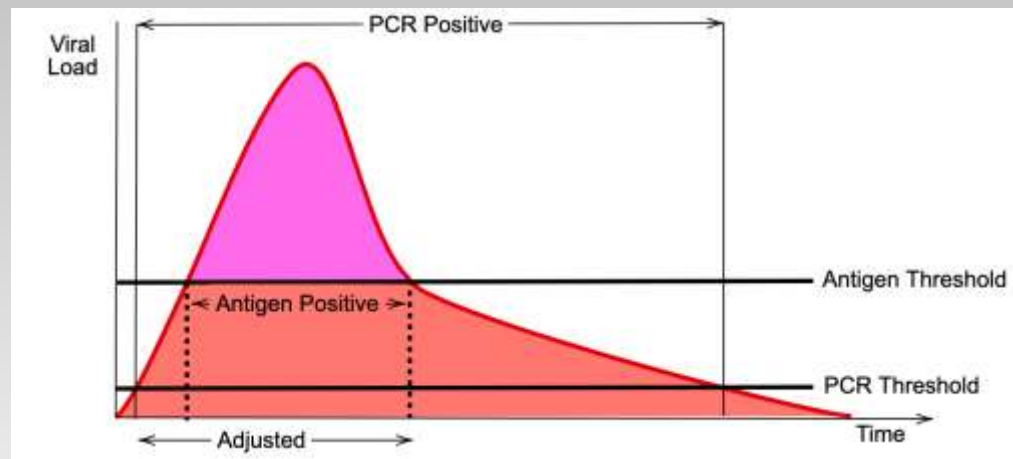
- Hem kan hem BOS çok yüksek kopya → entegrasyon lehine.
- BOS yüksek, kan düşük/negatif → aktif SSS enfeksiyonu lehine.

5. Aile bireylerinde PCR testi (gerekirse)

- Eğer ciHHV-6 şüphesi varsa, aynı durum aile bireylerinde de saptanabilir (germline entegrasyon).

Suspicion of severe disease related to active HHV-6 infection





Tedavi:

Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation



Ferrata Storti Foundation

Katherine N Ward,¹ Joshua A Hill,² Petr Hubacek,³ Rafael de la Camara,⁴ Roberto Crocchiolo,⁵ Hermann Einsele,⁶ David Navarro,⁷ Christine Robin,⁸ Catherine Cordonnier,⁹ and Per Ljungman,⁹ for the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)*

Haematologica 2019
Volume 104(11):2155-2163

- Intravenous foscarnet or ganciclovir are recommended for treatment of HHV-6B encephalitis. Drug selection should be dictated by the drug's side effects and the patient's comorbidities (AIIu).

- The recommended doses are 90 mg/kg b.d. for foscarnet and 5 mg/kg b.d. for ganciclovir (AIIu).

- Antiviral therapy should be for at least three weeks and until testing demonstrates clearance of HHV-6 DNA from blood and, if possible, CSF (CIII).

- Combined ganciclovir and foscarnet therapy can be considered (CIII).

- Immunosuppressive medications should be reduced if possible (BIII).

- There are insufficient data on the use of cidofovir to make a recommendation.

Treatment of human herpesvirus 6B associated end-organ diseases other than encephalitis

Since the strength of associations with other end-organ diseases is moderate or weak, there are insufficient data to guide a recommendation for antiviral treatment.

- No recommendation can be made.

Established

Potential

Therapeutic	Suggested Dosage	When to consider?	Disadvantage
Foscarnet	90 mg/kg bid IV	<u>1st line</u> consider pre-engraftment	Nephrotoxic
Ganciclovir	5 mg/kg bid IV	<u>1st line</u> consider post-engraftment	Myelotoxic
Cidofovir	5 mg/kg weekly for 2 doses then biweekly	Consider for salvage therapy	Nephrotoxic/poor CNS penetration
Combination: Foscarnet + ganciclovir	See above	Consider for salvage therapy (reduced neurological sequelae?)	Toxicities
Virus-specific T cells	Under investigation	Refractory infection/ Contraindication to antivirals	Not commercially available/under development, logistically cumbersome, cost
Brincidofovir IV	Under investigation	Consider as first-line treatment?	Not commercially available/under development

Spesifik antiviral ajanlar:

- Foscarnet (ilk tercih; 90 mg/kg IV q12h, renal fonksiyona göre ayarlama)
- Gansiklovir (alternatif; 5 mg/kg IV q12h, renal fonksiyona göre ayarlama)
- Kombinasyon (foscarnet + gansiklovir) özellikle ağır olgularda düşünülür.

Tedavi süresi: Genellikle **2-3 hafta**; klinik, radyolojik ve PCR yanıtına göre uzatılır.

Destek tedavisi:

- Antiepileptikler (nöbet profilaksisi/tedavisi)
- İmmünsüpresyonun mümkünse azaltılması



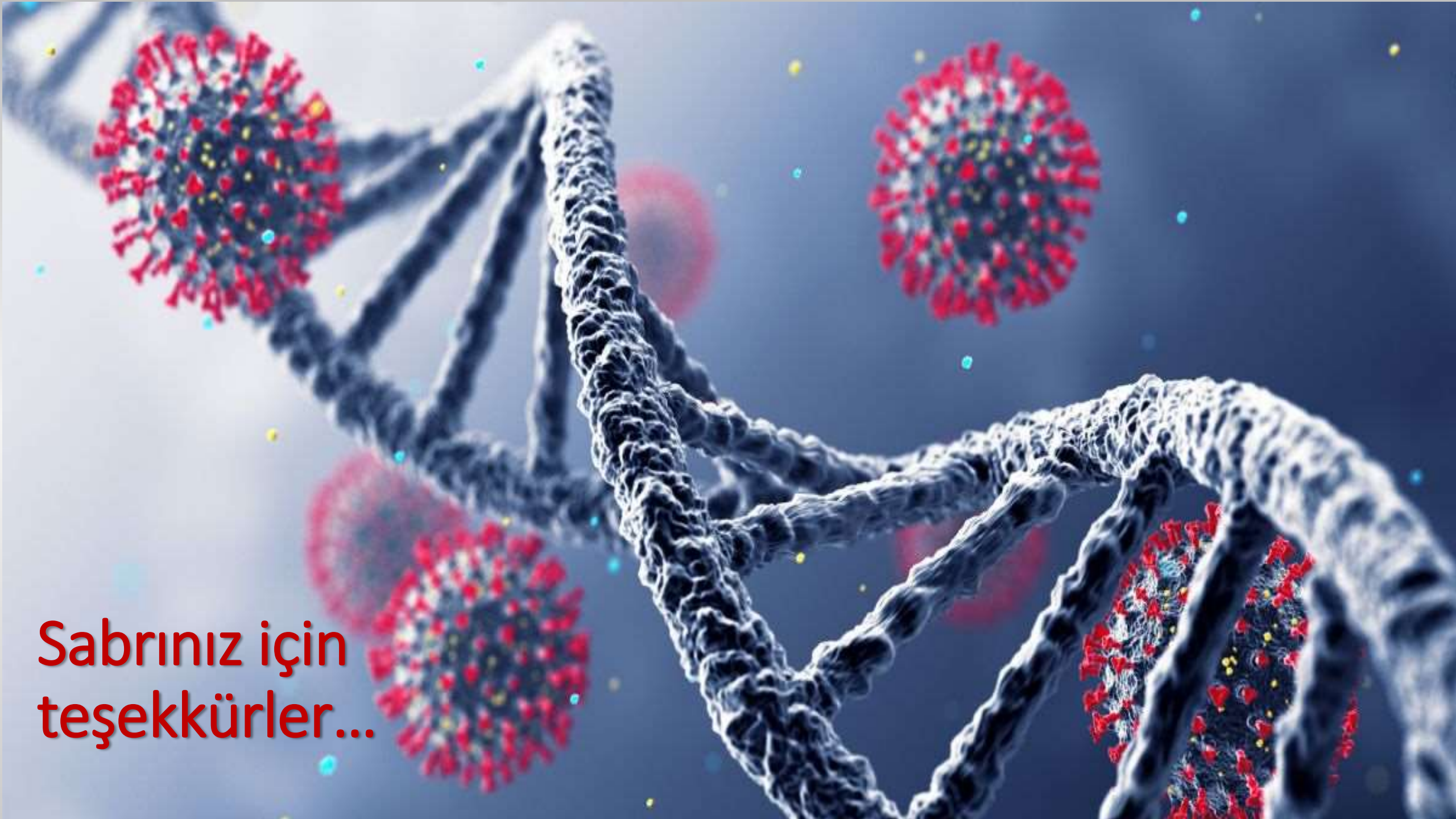
BOS HHV-6 PCR pozitif → **tek başına tanı koydurmaz.**

Klinik, MR ve viral yük mutlaka birlikte değerlendirilmelidir.

- HSCT sonrası erken dönemde ensefalopati + nöbetler → BOS HHV-6 PCR ve tipik MR bulguları.
- Yüksek kan + BOS yükü varsa ciHHV-6 düşünülmeli;
BOS yüksek, kan düşükse aktif ensefalit olasılığı artar!!!

Klinik: Subakut ensefalopati, temporal lob nöbetleri, bellek kaybı.

Tedavi: Foscarnet veya gansiklovir (gerekirse kombinasyon), en az 2–3 hafta + destek tedavisi.



Sabrınız için
teşekkürler...

Olgu

- MZ, 54 yaş
- Kadın
- Over Ca tanılı hasta, 2020 yılında tanı almış
- Bilateral ooferektomi
- Diff MRG: Solda daha belirgin, medulla oblongata düzeyinde, her iki tarafta anteriorda fokal diffüzyon kısıtlanması gösteren milimetrik alanlar izlenmiştir
- Nörolojik muayene: Bilateral solda belirgin disdiadokokinezi, dizatri, destek ile mobilize
- Şubat 2024 DM Beyin MRG: Normal

S

Ensefalopati, nöbet,
bellek bozukluğu

Latent
enfeksiyon/ olası
reaktivasyon

Asemptomatik, tesadüfi

Beyin MR çek (özellikle temporal loblar)

BOS Bulguları:

BOS Mikroskopi: Hücre yok

BOS MTP: 88 mg/dl

BOS Multiplex PCR: HHV-6

Tekrarı: HHV-6

Table 4. Human herpesvirus 6B reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: disease associations.

Epidemiological associations	Level of <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> support for causation
HHV-6B end-organ disease	
Encephalitis (predominantly limbic)	Strong
Non-encephalitic central nervous system dysfunction e.g. delirium, myelitis	Moderate
Myelosuppression, allograft failure	Moderate
Pneumonitis	Weak
Hepatitis	Weak
Other	
Fever and rash	Strong
Acute graft-versus-host disease	Moderate
CMV reactivation	Moderate
Increased all-cause mortality	Weak

HHV-6B: human herpesvirus 6B; CMV: cytomegalovirus. Adapted from Table 29.2 in Hill and Zerr.⁵⁸

- HHV-6B reaktivasyonunun epidemiyolojisi ve klinik önemi, CAR-T hücre tedavisinden sonra iyi aydınlatılmamıştır;
- Ancak birkaç HHV-6B ensefaliti vakası ve CAR-T hücre tedavisinden sonra ölümcül bir HHV-6B miyelit vakası bildirilmiştir [9-16].
- Bağışıklık sistemi baskılanmış alıcılarda viral enfeksiyon kaynağı olarak hücresel tedavilerin potansiyel rolü, CAR-T hücre ürünlerinin in vitro testlerine dayanarak öne sürülmüştür [17]. CD19 ve BCMA CAR-T hücre tedavisinden sonra 12 hafta boyunca haftalık kan örneklerinin HHV-6 için sistematik olarak test edildiği prospektif bir çalışmada, HHV-6B reaktivasyonunun kümülatif insidansı %6'ydı (%95 güven aralığı [GA], %2,2-12,5) [18]. Genel olarak, reaktivasyon olayları geçiciydi, düşük seviyeliydi ve hiçbirisi son organ hastalığıyla açıkça ilişkili değildi. Bugüne kadar elde edilen sınırlı verilere dayanarak, CAR-T hücre tedavisi alan hastalarda rutin HHV-6 takibinin gerekli olmadığı söylenebilir.