

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

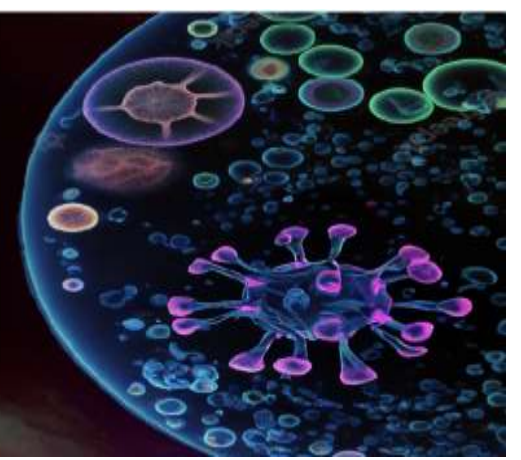
19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



CMV'ye Genel Bakış

Patogenez, Epidemiyoloji, Tanımlar

Prof.Dr. Adalet ALTUNSOY

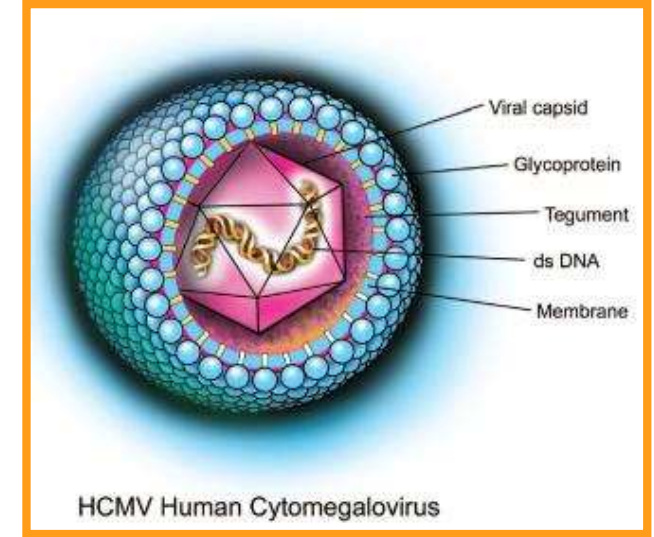
Sağlık Bilimleri Üniveristesi

Ankara Şehir Uygulama ve Araştırma Merkezi

19.09.2024

Sitomegalovirus (CMV)

- Human Herpesvirus 5 (HHV-5)
- Herpesvirüs ailesinden
- Betaherpesviridae
- Tek enfeksiyon kaynağı insan
- Sitopatik etkili, litik virüs
- Latent, persistan
- Transplant hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyon etkeni



Sitomegalovirus (CMV)

- İmmunkompetan hastalarda
 - Asemptomatik
 - Mononükleoz benzeri sendrom
- İmmunsuprese hastalarda
 - Mortalite ve morbidite sebebi
- Gebelikte
 - Asemptomatik
 - Konjenital CMV enfeksiyonu

İmmün Sistem ve CMV

- CMV enfeksiyonunu kontrol etmede en önemli faktör: **Hücre sel immunit e**
- **CMV-spesifik CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler** primer enfeksiyon sonrası immün korunma veya latent hastalığın reaktivasyonunda çok önemli role sahiptir
- Kazanılmış immunit e, reenfeksiyonu ve viral saçılımı önlemez

İmmün Sistem ve CMV

- İmmünolojik eliminasyondan kaçabilir
- MHC Class I moleküllerince **tanınmasını engelleyen proteinler sekrete eder**
- CD8 T hücre eliminasyonundan ve viral MHC Class I homoloğu ekspresyonuyla da **NK hücre lizisinden kaçabiliyor !!**

Epidemiyoloji

- Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı **%50-60**,
- Gelişmekte olan toplumlarda ise **%90-100**'dür
- Ülkemizde **%85-100** arasında seropozitiflik
- 0-6 yaş grubunda **%68-82**,
- 6-14 yaş grubunda **%79,5-92** ve
- 15 yaş üstünde **%90,2-97,8** olarak bildiren çalışmalar vardır

Alacam R, et al. Mikrobiyol Bul. 1980;14:47-52.

Ataman S, et al. Mikrobiyol Bul. 2007;41:545-55.

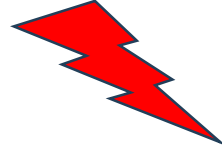
Satılmış A, et al. J Pediatr. 2007;49(1):30-6.

Uysal A, et al. Gynecol Obstet. 2012;286(3):605-8.

Parlak M et al. Turk J Obstet Gynecol. 2015;12(2):79-82.

Epidemiyoloji

İdrar
Kan
Boğaz
Serviks
Semen
Gaita
Ter
Anne sütü



- **Seksüel temas**
- **Yakın temas**
- **Kan ve doku nakli**
- **Mesleki temas**
- **Perinatal temas**

Epidemiyoloji

- Yaş
- Sosyoekonomik durum
- Etnisite
- Kadın cinsiyet
- Kalabalık yaşam

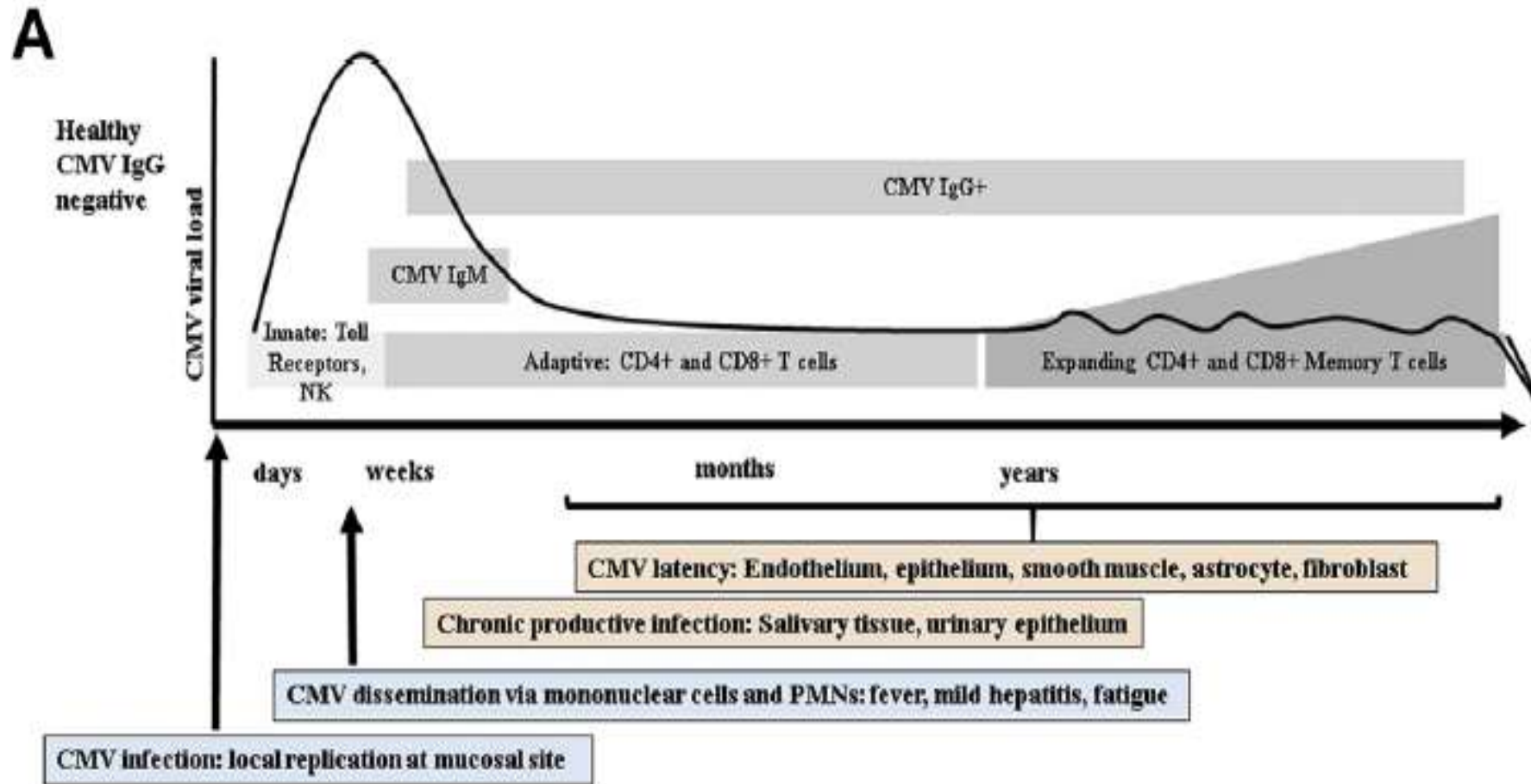
Patogenez

- **İmmün yetmezlikli konak**

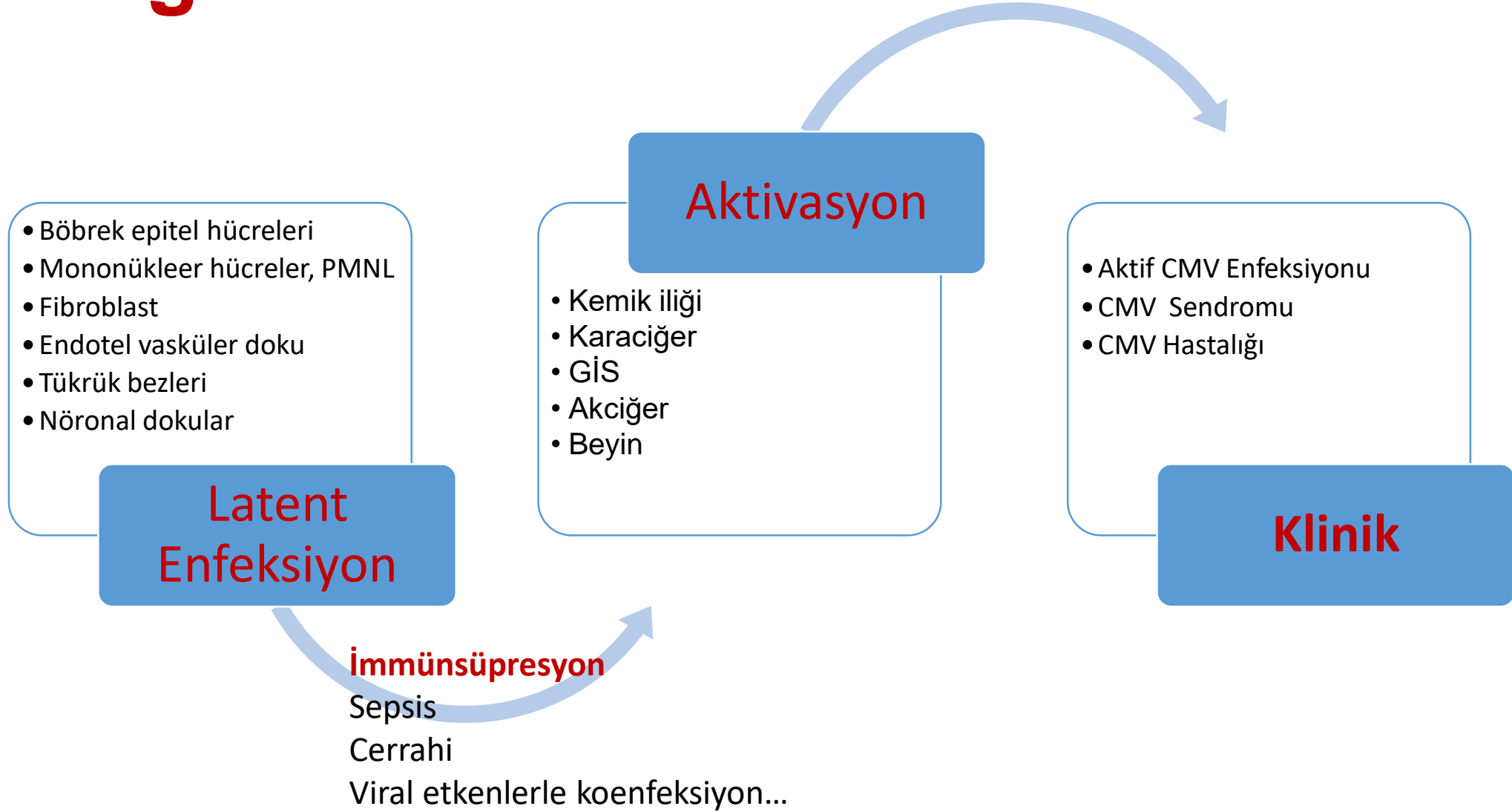
- Transplant alıcıları
- Maligniteler
- Steroid kullanımı
- HIV+ hastalar

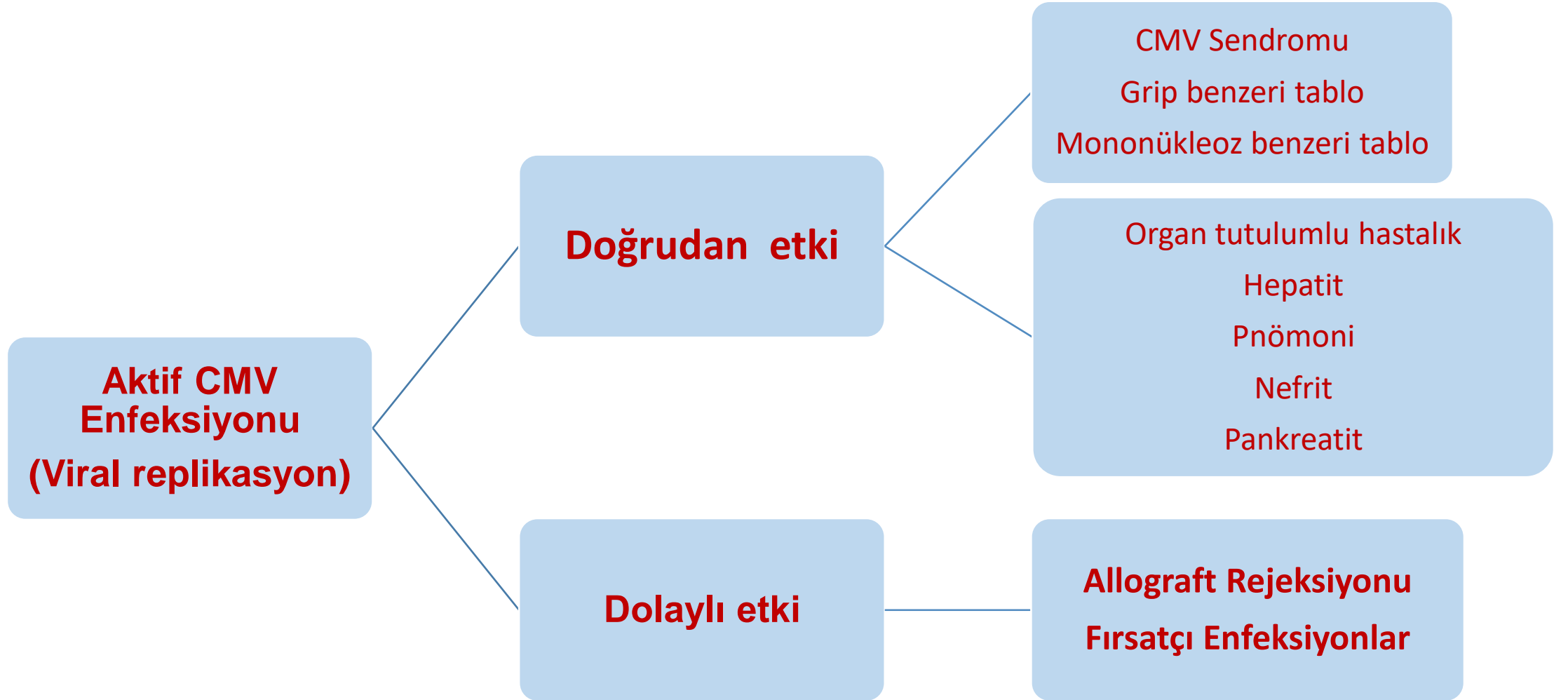
- **İnvaziv hastalık**
- **Fırsatçı enfeksiyonlar**
- **İmmunmodölatör etki**
- **Graft ve hasta sürviyinde azalma**

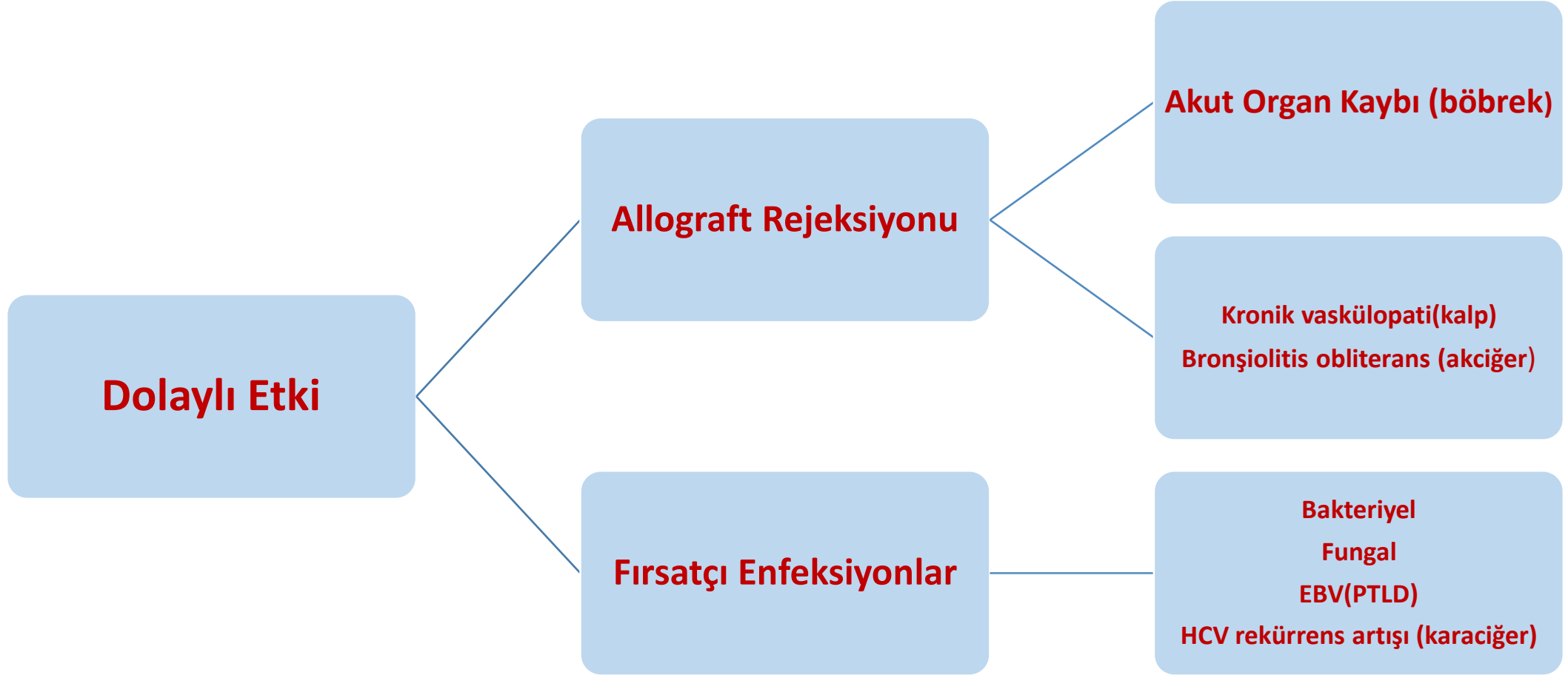
CMV-Sağlıklı Konak

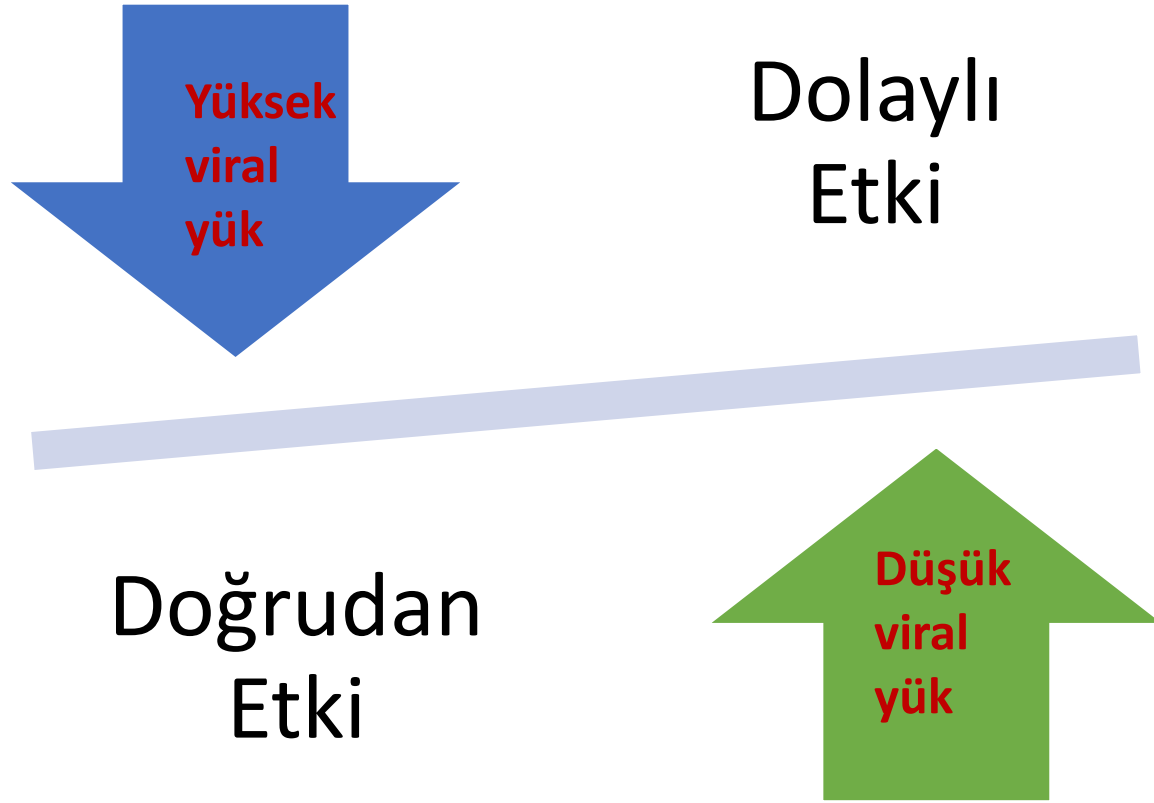


Patogenez









**Eşit miktarda virüs
sirkülasyonu olduğunda uzun
sürelili düşük düzey viremi viral
piklerden daha tehlikeli !!!**

CMV seropozitivitesi ve Sonuçları..

- İlerleyen yaş ile birlikte azalan immün fonksiyonlar
- Enfeksiyonlara artmış yatkınlık
- İmmunosenesens
 - Kronik enfeksiyonlar
 - HIV
 - CMV
 - EBV

- Yaşlanma
- Frailty
- İmmunolojik düşünlük

CMV seropozitivitesi ve Sonuçları..

- CMV seropozitivitesi varlığı
 - Yüksek lenfosit sayısı
 - % CD8 yüksekliği
 - CD4/CD8 oranı düşüklüğü
 - Epigenic yaş seropozitiflerde daha yüksek (DNA metilasyon assay)
 - 5.1 yaş

CMV: Terminoloji ve Tanımlar

- **CMV Viremi:** Hastanın kanından virüs izolasyonu
- **CMV Antijenemi:** Hastanın periferik kanındaki lökositlerde CMV pp65 antijeninin saptanması
- **CMV DNAemi:** Tam kan/plazmada CMV DNA'nın saptanması
- **CMV'ye özgü IgG:** Daha önce CMV'ye maruz kalmanın bir işareti

1.Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018;102(6):900-31.
2.Ljungman P,, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87–91.

CMV: Tanımlar

Primer CMV enfeksiyonu:

- Daha önce CMV ile karşılaşmamış bir kişide CMV IgM ve CMV IgG serokonversiyonunun saptanması
- İmmünsüprese hastada antikor yanıtında sorun olabileceği için
- CMV replikasyonunun vücut sıvılarından birinde veya dokuda saptanması (virüs izolasyonu, viral proteinler ve nükleik asit)

Sekonder CMV enfeksiyonu (Rekürren CMV enfeksiyonu):

- Daha önce CMV seropozitif kişilerde yeniden CMV enfeksiyonunun saptanması
- Rekürren enfeksiyon latent enfeksiyonun reaktivasyonu veya reenfeksiyon sonucu olabilir

CMV: Tanımlar

- ***CMV reenfeksiyonu:*** İlk enfeksiyona sebep olan CMV suşundan farklı ekzojen yeni virüs suşun saptanması
- ***CMV reaktivasyonu:*** latent endojen virüs

1.Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018;102(6):900-31.
2.Ljungman P,, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87–91.

CMV: Tanımlar

- **CMV Enfeksiyonu:**

- Semptom yok
- Vücut sıvılarında veya dokuda replikasyon
- Viremi, Antijenemi, DNAemi

- **CMV Hastalığı:**

- Uyumlu semptomlar

- CMV enfeksiyonu

1.Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.

2.Ljungman P,, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87–91.

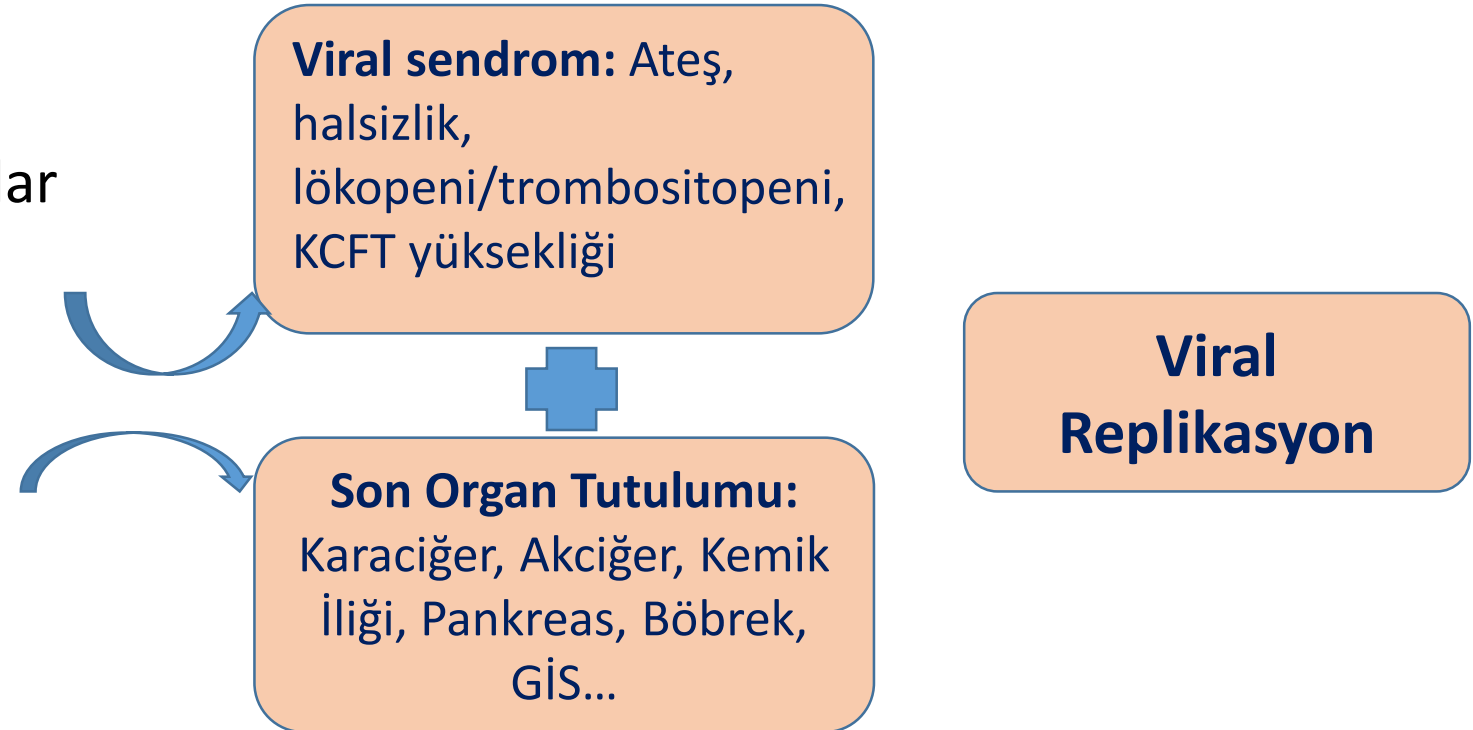
CMV: Tanımlar

- **CMV Enfeksiyonu:**

- Semptom yok
- Vücut sıvılarında veya dokuda replikasyon
- Viremi, Antijenemi, DNAemi

- **CMV Hastalığı:**

- Uyumlu semptomlar
- CMV enfeksiyonu



CMV: Tanımlar

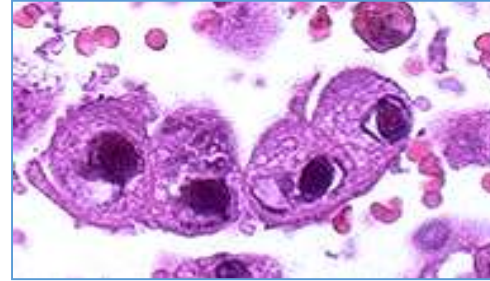
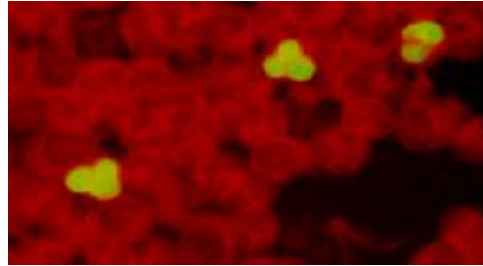
CMV Hastalığı:

CMV'ye atfedilebilir semptom ve bulguların varlığında CMV enfeksiyonunun kanıtının olması

CMV sendromu



CMV hedef organ hastalığı



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum

Per Ljungman,^{1,2,✉} Roy F. Chemaly,³ Fareed Khawaya,³ Sophie Alain,⁴ Robin Avery,⁵ Cyrus Badshah,⁶ Michael Boeckh,^{7,8} Martha Fournier,⁹ Aimee Hodowanec,¹⁰ Takashi Komatsu,¹⁰ Ajit P. Limaye,¹¹ Oriol Manuel,¹² Yoichiro Natori,¹³ David Navarro,^{14,15} Andreas Pikis,¹⁰ Raymund R. Razonable,^{16,17,✉} Gabriel Westman,^{18,19} Veronica Miller,²⁰ Paul D. Griffiths,²¹ and Camille N. Kotton²²; for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

CMV hedef organ hastalığı

Kanıtlanmış CMV hedef organ hastalığı:

- Uygun klinik semptomların ve/veya belirtilerin yanında
- İlgili organ dokusundan CMV'nin histopatoloji,
- Virüs izolasyonu, hızlı kültür,
- İmmünohistokimya veya DNA hibridizasyonu ile belgelenen

Olası CMV hedef organ hastalığı:

- İlgili organa ait dokularda PCR +
- Eş zamanlı alınan kanda CMV DNA –
- Viral yük sınır değerleri ??

**CMV hastalığı =Olası CMV
end organ hastalığı**

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olasılı
CMV Sendromu		<p>Kandaki CMV'nin virüs izolasyonu, hızlı kültür, antijenemi veya kantitatif NAT ile tespiti ve aşağıda sayılan bulgulardan 2 veya daha fazlasının mevcudiyeti</p> <ul style="list-style-type: none">– En az 2gün boyunca $\geq 38^{\circ}\text{C}$ üzerinde ateş– Yeni ortaya çıkan veya artmış halsizlik veya yorgunluk– Lökopeni veya nötropeni (2 ayrı ölçümde)– % 5 atipik lenfosit– Trombositopeni– Aminotransferazlarda 2 kez normal seviye üstü artış (Karaciğer dışı nakil alıcıları hariç)

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Gastrointestinal CMV hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı• Makroskopik mukozal lezyonların varlığı ile birlikte• CMV'nin dokuda histopatoloji,• virüs izolasyonu,• hızlı kültür,• immünohistokimya• DNA hibridizasyonu ile belgelenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı durumunda,• Makroskopik mukozal lezyonlar olmaksızın,• CMV'nin dokuda belgelenmesi• CMV'nin kanda NAT veya antijenemi ile tespiti tek başına CMV gastrointestinal hastalığının teşhisi için yeterli değildir.

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV pnömonisi	<ul style="list-style-type: none">• Pnömoni semptom ve bulguları (görüntülemelerde yeni infiltratlar, hipoksi, takipne ve/veya dispne) ile birlikte• Akciğer dokusunda CMV'nin histopatoloji,• virüs izolasyonu,• hızlı kültür,• histopatoloji,• immünohistokimya veya• DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi.	<ul style="list-style-type: none">• Pnömoni semptom ve bulguları (görüntülemelerde yeni infiltratlar, hipoksi, takipne ve/veya dispne) ile birlikte BAL'da CMV'nin virüs izolasyonu ve hızlı kültür ile tespiti veya CMV DNA'nın NAT ile tespiti.

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV hepatiti	<p>Anormal karaciğer fonksiyon testlerine ilave olarak</p> <p>CMV'nin karaciğer dokusunda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi ve</p> <p>Diğer hepatit nedenlerinin dışlanması</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV retinitisi	<p>CMV retinitisi tanısında deneyimli bir oftalmolog tarafından karakteristik oftalmolojik bulguların görülmesi</p> <p>Atipik prezentasyon veya deneyimli oftalmolog olmadığı durumlarda, tanı CMV'nin vitreus sıvısında NAT ile belgelenmesi ile desteklenmelidir.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV nefrit	<p>Renal disfonksiyon ve histolojik CMV enfeksiyonu varlığında</p> <p>Böbrek allograft biyopsi örneğinde CMV virus izolasyonu</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV sistit	<p>Sistit kliniği ile birlikte</p> <p>CMV virus izolasyonu</p> <p>Hızlı kültür</p> <p>Immunohistokimyasal analiz</p> <p>Mesane biopsi örneğinden in situ hybridizasyon ile virus gösterilmesi</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Miyokardit	<p>Miyokardit kliniği varlığında Standart histolojik özelliklerle birlikte</p> <p>Kalp biyopsi örneğinde CMV izolasyonu</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Pankreatit	<p>Pankreatit kliniği varlığında Standart histolojik özelliklerle birlikte</p> <p>Pankreas biyopsi örneğinde CMV izolasyonu</p>	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
CMV ensefaliti ve ventriküliti	<ul style="list-style-type: none">• SSS semptomlarına ilaveten• CMV'nin SSS doku biyopsisinde histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya, insitu hibridizasyon veya KNAT ile belgelenmesi	<ul style="list-style-type: none">• SSS semptomlarına ilaveten CMV'nin BOS'da gösterilmesi (görünür kan bulaşı olmadan) ve anormal görüntüleme bulguları olması• EEG de ensefalit bulgusu olması

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Diğer end organ hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Uygun semptom ve klinik varlığında• Alınan biyopsi örneklerinde virüsün gösterilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Tanımlanmamış

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olasılı
Refrakter CMV enfeksiyonu	CMV DNA'emi veya antijeneminin en az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra artması (örneğin; kandaki CMV DNA seviyelerinde ilk hafta zirve viral yük ile 2 hafta veya üzeri süre arasında viral yük seviyelerinde $> 1 \log_{10}$ artış)	<ul style="list-style-type: none">En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra viral yükün kalıcı olması (1 hafta içinde zirve viral yük ile aynı seviyede veya daha yüksek, ancak CMV DNA seviyelerinde $< 1 \log_{10}$ artış)

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Refrakter CMV hastalığı	En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra belirti ve semptomlarda kötüleşme veya hedef organ hastalığına ilerleme	<ul style="list-style-type: none">En az 2 haftalık uygun dozda antiviral tedaviden sonra klinik belirti ve semptomlarda düzelme olmaması

	Kanıtlanmış veya kesin	Yüksek olası
Dirençli CMV	Bir veya daha fazla antiviral ilaca karşı azalmış duyarlılığa neden olan viral genetik değişikliğin varlığı	

CMV Enfeksiyonunun Yönetimi

TRANSPLANT



Latent Enfeksiyon

- D+ Allograft
- R+ Yayılım



Viremi



CMV Sendromu

- Myelosupresyon
- Ateş
- Miyalji



CMV Doku İnvaziv Hastalık

- Kolit/enterit
- Pnömonitis
- Hepatit
- Retinit
- Polinörit/meningoensefalit
- Mortalite



Proflaksi



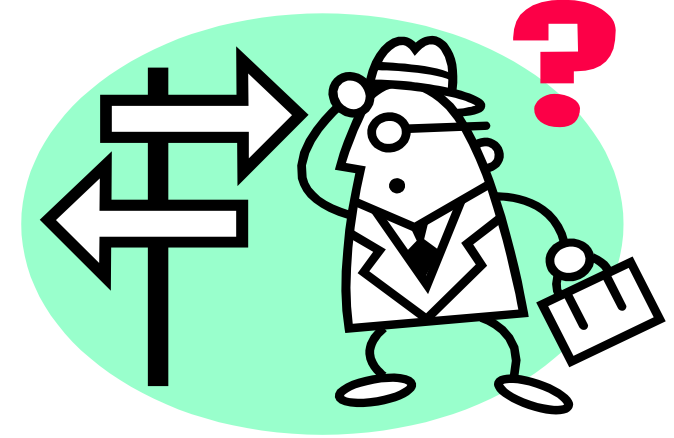
Preemptiv



Tedavi

CMV Enfeksiyonu Yönetimi

- Tedavi kime başlanmalı?
- Tedavi ne zaman başlanmalı?
- Hasta nasıl izlenmeli?
- Tedavi ne zaman kesilmeli?
- Hangi kriterlere göre kesilmeli?



CMV Enfeksiyonu Yönetimi



Œ Š Œ X X Ü R R Œ R...