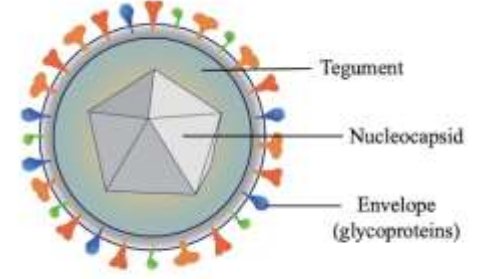


# BOS' ta HHV-6 Ne Yapmalı?

Uzm. Dr. Eda ALP

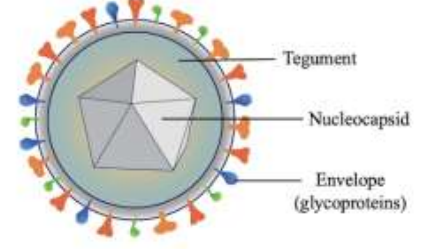
SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

# Giriş



- HHV-6 ilk kez 1986 yılında edinsel immün yetmezliği ve diğer lenfoproliferatif bozukluğu bulunan hastaların kanlarından izole edilmiştir
- Human *Herpesviridae* familyası ve *Betaherpesvirinae* alt familyası içindeki *Roseolovirus* genusunun üyesidir
- Lineer çift sarmallı DNA genomu içeren ikozahedral protein kapsidini örten lipid zarf yapısına sahiptir

# Taksonomi



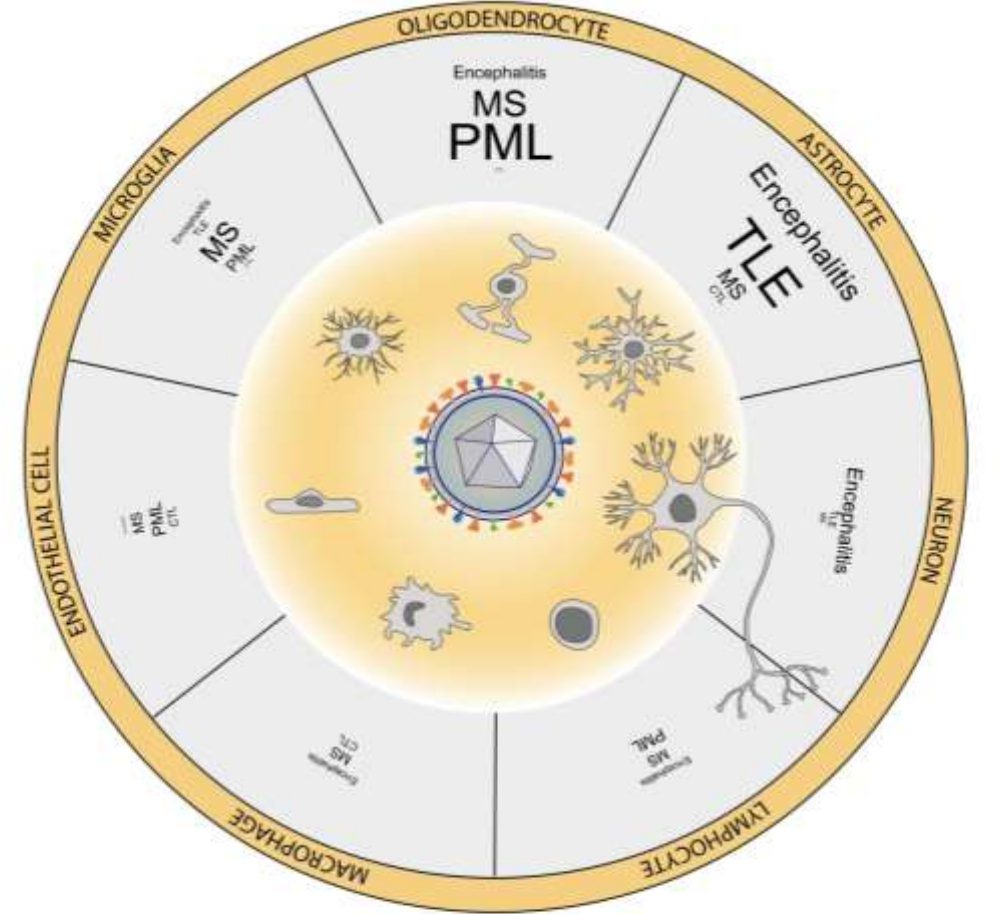
- HHV-6'nın, nükleotid düzeyinde yaklaşık %90 homoloji gösteren HHV-6A ve HHV-6B olmak üzere iki yakın alt türü bulunmaktadır
  - Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi tarafından farklı virus türleri olarak sınıflandırılmıştır
  - Bu iki varyant nükleotid dizileri, hücresel tropizm ve antikor reaktivitesi ile ayırt edilebilir
- İnfeksiyonlardan sorumlu varyant çoğunlukla HHV-6B'dir ve HHV-6A'nın genellikle HHV-6B'den sonra asemptomatik geçirilen infeksiyonlarla edinildiği varsayılmaktadır

# Patogenez

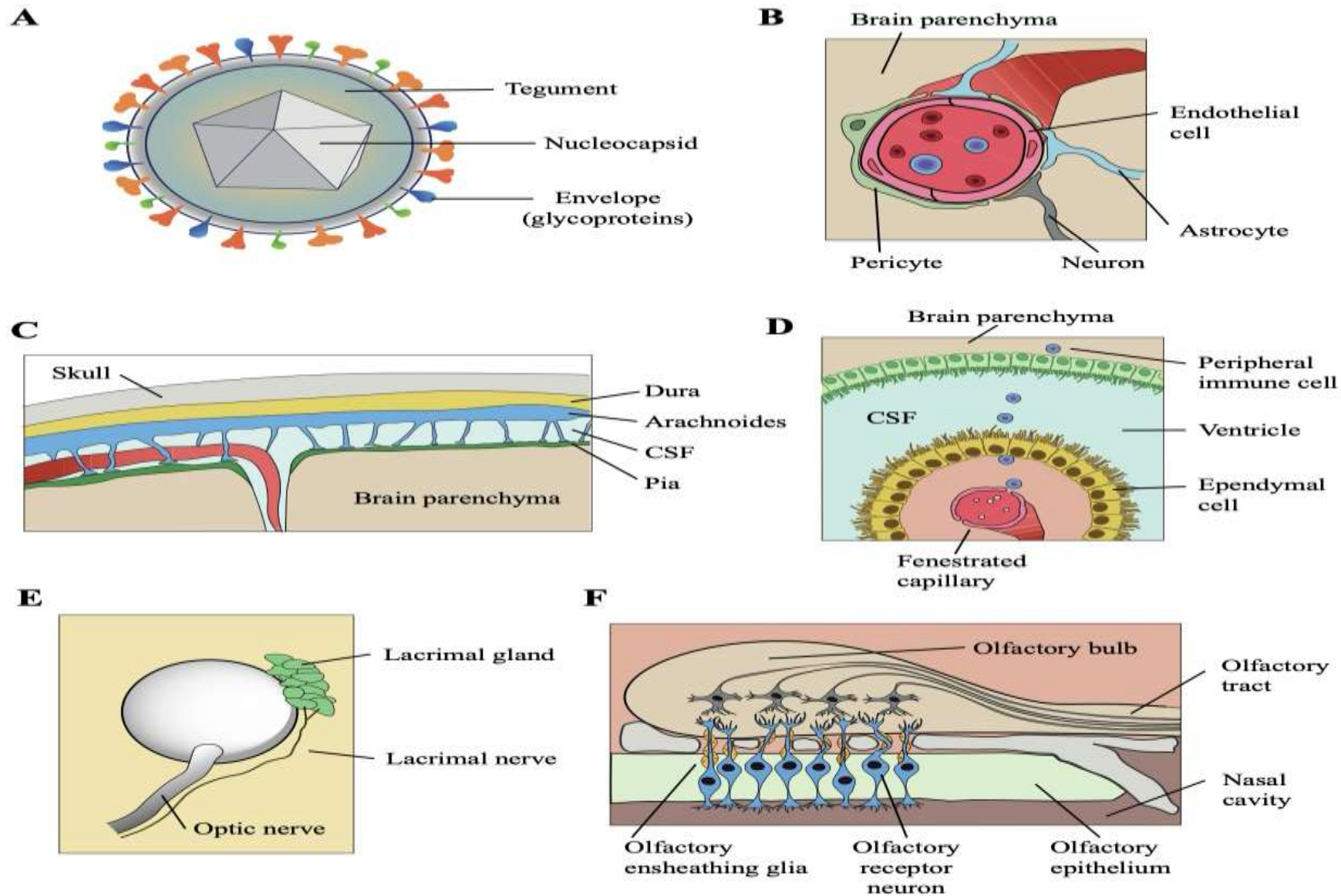
- Tüm herpes virus infeksiyonları gibi, primer infeksiyondan sonra kendine özgü hücrelerde latent kalır
- HHV-6, kompleman regülatör reseptörü CD46'ya bağlanarak hücreleri infekte eder ve CD4+ T lenfositlerde çoğalır
- HHV-6'nın epitelyal hücreler, fibroblastlar, astrositler, oligodendrositler ve nöronlar gibi birçok hücre tipinde bulunduğu saptanmıştır
- İntrauterin, perinatal ve fekal-oral bulaş mekanizmaları öne sürülse de en sık bulaş yolu tükürüktür
- Tükürük bezleri, böbrekler, karaciğer ve lenf nodları dahil birçok dokuda latent kalır
- Seroprevelansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, gelişmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun %90'ından fazlasında tespit edilmektedir

# Patogenez

- İmmünohistokimyasal çalışmalar, ak madde lezyonlarında en sık infekte olan hücre tipinin astrositler olduğunu, gri maddede ise ağırlıklı olarak nöronal hücrelerin etkilendiğini göstermektedir
- HHV-6 ile infekte hücrelerde p101 proteininin varlığı, bu hücrelerde infeksiyonun latent değil, aktif olduğunu gösterir
  - Yapısal proteinler latent hücrelerde üretilmez.



**Figure 1.** Cell types with positive immunoreactivity against human herpesvirus 6 (HHV-6) antigens across studies. MS: Multiple sclerosis, TLE: Temporal lobe epilepsy, PML: Progressive multifocal encephalopathy. The size of the text indicating each neurological condition is scaled according to the proportion of studies of each condition in which the cell type is detected by immunohistochemistry. For example, most cases of encephalitis or TLE describe staining in astrocytes but almost none in controls (CTL).



**Figure 3.** Schematic representation of HHV-6 virion structure (A) and suggested HHV-6 entry routes to the brain parenchyma: (B) The blood–brain barrier; (C) the meningeal barrier; (D) the blood–CSF barrier at the choroid plexus; (E) optic infection through lacrimal or optic nerves, and (F) the olfactory pathway. CSF: Cerebrospinal fluid.

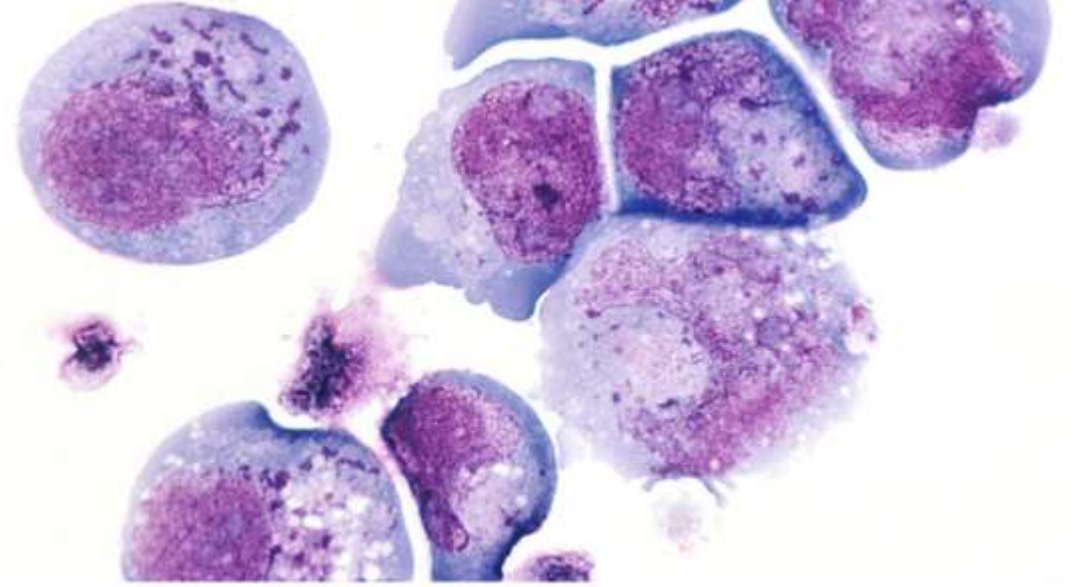
# Patogenez

- HHV-6'nın latent kalmasıyla ilgili iki mekanizma tanımlanmıştır
  - Primer infeksiyondan sonra monosit ve makrofajlarda
  - Subtelomerik bölgelerde kromozoma entegre olarak kemik iliği progenitör hücrelerinde ve merkezi sinir sistemi hücrelerinde
- Kromozomal entegrasyon kalıtsal olarak aktarılır ve bu durum kalıtsal kromozoma entegre HHV-6 (ciHHV-6) olarak adlandırılır
- ciHHV-6 nüfusun yaklaşık %1'inde saptanır ve tüm çekirdekli hücrelere tam viral genom entegrasyonu yapar
- ciHHV-6 viral genomu transkripsiyonel olarak aktiftir ve genomlarının çoğu (%76) HHV-6B'dir



# Sorun !

- ciHHV-6 nüfusun yaklaşık %1'inde bulunması ve kalıtsal olarak aktarılması HHV-6 tanısını zorlaştırır
- Ayrıca, HHV-6'nın lenfositlerde latent kalması nedeniyle travmatik bir BOS örneğinde kandan BOS'a geçiş yaparak yanlış pozitifliğe neden olabileceği unutulmamalıdır



This is a histological slide of the human herpes virus-6 (HHV-6) previously known as HBLV, a type of herpes virus that was discovered in 1986. The slide shows characteristic inclusions in both the nucleus and the cytoplasm. The slide is stained with H&E. Roseola infantum is caused by this type of virus. ©



# Klinik Tablolar

- HHV-6 ile primer infeksiyon genellikle bebeklik döneminde geçirilir ve ‘roseola infantum’ hastalığın klasik prezentasyonudur
  - Özellikle 6 ay-2 yaş arası
  - Ateş, makülopapüler döküntü, lenfadenopati, konvülziyon, menenjit, ensefalit
- Primer infeksiyon yetişkinlerde, özellikle immünkompetan kişilerde çok nadir görülür.
  - Yetişkinler %80-95 seropozitif
- Yetişkinlerde;
  - İnfeksiyöz mononükleoz
  - DRESS
  - Pitriazis rosea
  - Ensefalit
  - PMLE

# Klinik Tablolar

- İmmünkompromize hastalarda HHV-6 ile ilişkili tablolar ağır seyirlidir, viral aktivite çoğunlukla reaktivasyondan kaynaklanmaktadır
- HHV-6 infeksiyonu ile ilişkili hastalık görülme riskinin en yüksek ve ağır seyrettiği grup hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) alıcılarıdır
- Allojenik kök hücre transplantasyonundan 2-6 hafta içinde hastaların %30-80'inde reaktivasyon görülmektedir
- HHV-6, HKHT alıcılarında en sık görülen ensefalit nedenidir (%1)
  - Posttransplantasyon akut limbik ensefalit (PALE)

# Klinik Tablolar

- HHV-6'nın ensefalit, epilepsi ve ateşli nöbetler gibi çeşitli yaş gruplarında ve farklı immünolojik durumlardaki hastalarda görülen nörolojik durumlarla dışında;
  - Multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların etiyojisinde rol oynayabileceği de öne sürülmektedir

# Post-transplant akut limbik ensefalit (PALE)

- Akut limbik ensefalit; baş ağrısı, davranış değişiklikleri, amnezi ve nöbetlerle karakterizedir
- Allojenik transplant sonrası ensefalitin en sık nedeni HHV-6'dır. Tür belirlendiğinde, neredeyse her zaman HHV-6B olduğu görülmektedir
- HKHT sonrası HHV-6 ensefaliti genellikle nakilden 2-6 hafta sonra ortaya çıkar
- Belirtiler genellikle baş ağrısı ve akut kafa karışıklığı ile başlar, ardından anterograd amnezi gelişir; ateş nadirdir
- Sıklıkla nöbetler ile karakterizedir
- BOS proteini ve hücre sayıları genellikle normaldir

# Post-transplant akut limbik ensefalit (PALE)

- Hastalığın başlangıcında MRI'da bulgu saptanmayabilir ancak vakaların %60'ında temporal lobda değişiklikler gösterilmiştir. Beyin tomografisi genellikle normaldir.
- MRI'da genellikle medial temporal loblarda, özellikle amigdala ve hipokampusta T2/FLAIR/DWI hiperintensiteleri saptanır
- Temporal lob nöbetleri oldukça sık görülür, ancak fokal nörolojik defisitler nadirdir
- EEG genellikle temporal bölgeyi içeren yaygın anormallikler gösterir
- Otopsi, astrositler ve nöronlarda HHV-6 proteini ile hipokampal hastalığı ortaya koyar, bu da lokal virüs reaktivasyonunu işaret eder.

# Post-transplant akut limbik ensefalit (PALE)

---

<b>Disease onset</b>	<b>Usually 2-6 weeks post HSCT, but can be later</b>
Symptoms/signs	Confusion, encephalopathy, short-term memory loss, SIADH, seizures, insomnia
Brain MRI <sup>a</sup>	Often normal. Typically but not exclusively, circumscribed, non-enhancing, hyperintense lesions in the medial temporal lobes (especially hippocampus and amygdala)
Cerebrospinal fluid	HHV-6B DNA, +/- mild protein elevation, +/-mild lymphocytic pleocytosis
Prognosis	Memory defects and neuropsychological sequelae in 20-60%. Death due to progressive encephalitis in up to 25% of all HSCT recipients and up to 50% of cord blood recipients

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; MRI: magnetic resonance imaging; HHV-6B: human herpesvirus 6B. <sup>a</sup>Features of T2, fluid attenuation, inversion recovery (FLAIR) and diffusion weighted-imaging sequences. Modified from Hill and Zerr.<sup>99</sup>

# CAR-T tedavisi sonrası HHV-6 ensefaliti

- Kimerik antijen reseptör T-hücre (CAR-T) tedavisi, kemoterapiye dirençli veya tedaviye yanıt vermeyen hematolojik malignitelerin tedavisi için geliştirilmiş yeni bir immünoterapidir
- İnfeksiyon riskine ek olarak, CAR-T infüzyonundan önce lenfosit sayısını baskılayıcı kemoterapi uygulanır ve sitokin salınım sendromu veya nörotoksisite yönetimi için de anti-interlökin (IL)-6 veya IL-6 reseptör monoklonal antikoları ile yüksek doz kortikosteroidler kullanılır
- Hematologların, bu durumu, sitokin salınım sendromu veya diğer immünoterapi ile ilişkili nörotoksisitelerden ayırt etmesi gerekir
- HHV-6 ensefaliti CAR-T tedavisinden sonra bildirilmeye başlanmıştır
- Bu hastalar HKHT hastaları ile benzer risk faktörlerine sahiptir
- CAR-T tedavisinden sonra HHV-6 ensefaliti görülen olgularda tanı ve tedavi yönetimi oldukça zor, mortalite yüksektir



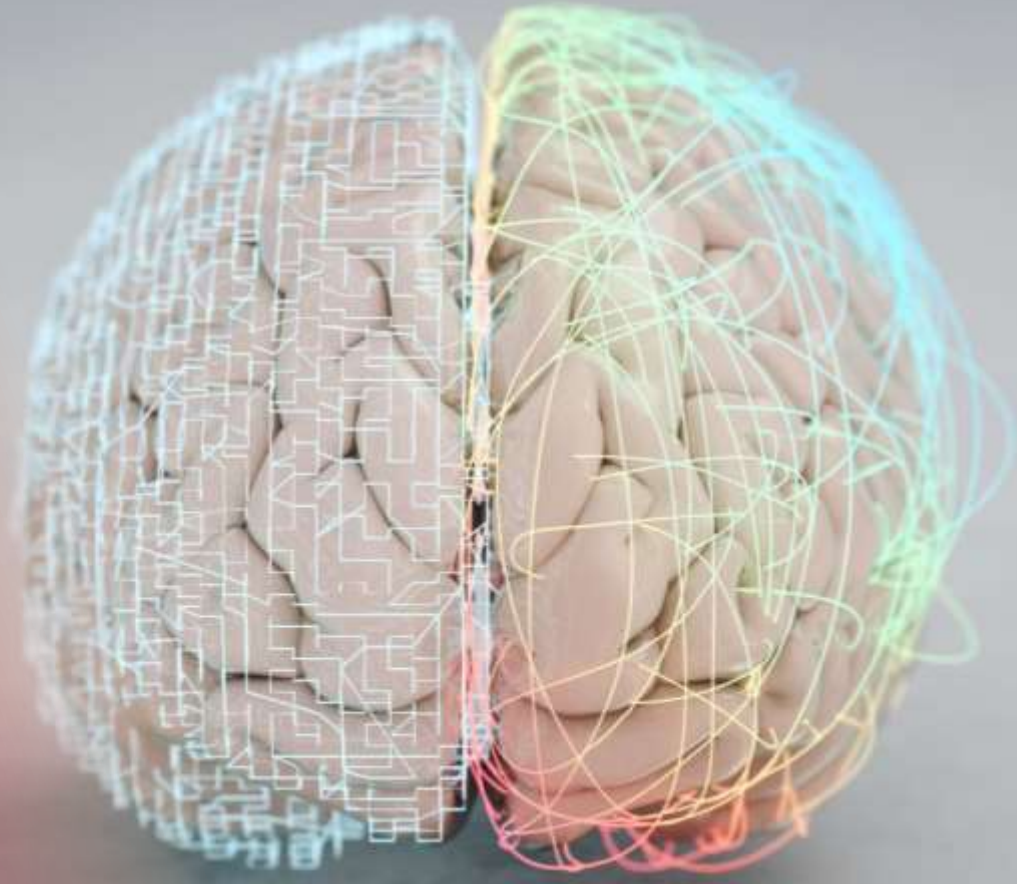
	<b>Neurotoxicity After CAR-T therapy</b>	<b>HHV-6 Encephalitis</b>
Clinical presentation	Tremor, dysphagia, expressive aphasia, impaired attention, apraxia, and lethargy	Headache, confusion or delirium; progresses to anterograde then retrograde amnesia
Timing	Very early (usually within first 3–10 d)	Typically within the first 21 d
Progression	Rapidly over hours to days	More slowly, over several days
Associated symptoms	Cytokine release syndrome	Fever is uncommon
Seizures	Less common	Very common
CSF findings	Often normal, may have mildly elevated protein	Mildly abnormal (minimal pleocytosis, slightly elevated protein, normal glucose)
CSF HHV-6	PCR negative	PCR positive
EEG abnormalities	Diffuse slowing	Epileptiform activity
Imaging findings (MRI)	Usually normal, although vasogenic edema, leptomeningeal enhancement, and microhemorrhages	T2/FLAIR/DWI hyperintensities in the medial temporal lobes, especially the amygdala and the hippocampus
Treatment	Corticosteroids and/or anti-IL-6 monoclonal antibodies	Antivirals (ganciclovir, foscarnet, cidofovir)
Outcomes	Highly variable, ranges from complete recovery to significant residual disability and death	Highly variable, ranges from complete recovery to disability and death; majority recover

Abbreviations: CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell therapy; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram; HHV-6B, human herpesvirus 6; IL-6, interleukin-6; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction; T2/FLAIR/DWI, T2-weighted fluid attenuated inversion recovery/diffusion-weighted imaging.

# Tanı

HHV-6 tanımlamada histopatoloji, hücre kültürü ve PCR temelli yöntemler direk yöntemler, seroloji temelli yöntemler indirek yöntemlerdir

- Real-time PCR
- İn situ hibridizasyon
- İmmünohistokimyasal yöntemler
- Elektron mikroskobu
- Droplet digital PCR (ddPCR)
- RNA-seq ve DNA-seq gibi yöntemler yer alır



**BOS'ta HHV-6 !**



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

[SPECIALTIES](#) ▼ [TOPICS](#) ▼ [MULTIMEDIA](#) ▼ [CURRENT ISSUE](#) ▼ [LEARNING/CME](#) ▼ [AUTHOR CENTER](#) [PUBLICATIONS](#) ▼

[ORIGINAL ARTICLE](#) | [BRIEF REPORT](#)



# Fatal Encephalitis Due to Variant B Human Herpesvirus-6 Infection in a Bone Marrow-Transplant Recipient

**Authors:** William R. Drobyski, Konstance K. Knox, David Majewski, and Donald R. Carrigan [Author Info & Affiliations](#)

Published May 12, 1994 | N Engl J Med 1994;330:1356-1360 | DOI: 10.1056/NEJM199405123301905

VOL. 330 NO. 19

# İlk Olgu

---

- Hodgkin lenfoması tanılı, 37 yaşında kadın hasta
- Allojenik HKHT sonrası 14. günde graft-versus-host hastalığı (GVHH)
- HKHT'den 4 hafta sonra kanında HHV-6 izolasyonu, 2 hafta sonra oryantasyon bozukluğu, baş ağrısı, konfüzyon
- Beyin BT ve MR'da bulgu yok
- BOS'ta 28 hücre (%51 lenfosit), BOS glukozu normal, BOS proteini yüksek
- Gansiklovir ve sonrasında foskarnet tedavisi
- Exitus

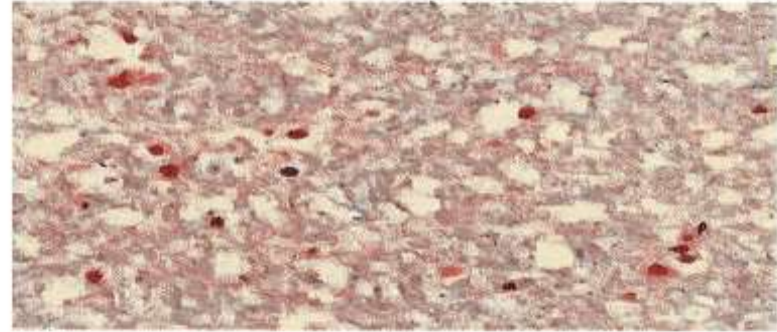


Otopside;

- Hodgkin rekkürrensi, serebellar ya da uncal herniasyon, leptomeningeal inflamasyona dair bulgu yok
- İmmünohistokimyasal boyamada HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, JC ve p24 antijeni negatif
- Frontal lob serebral kortexte nekroz alanları



A

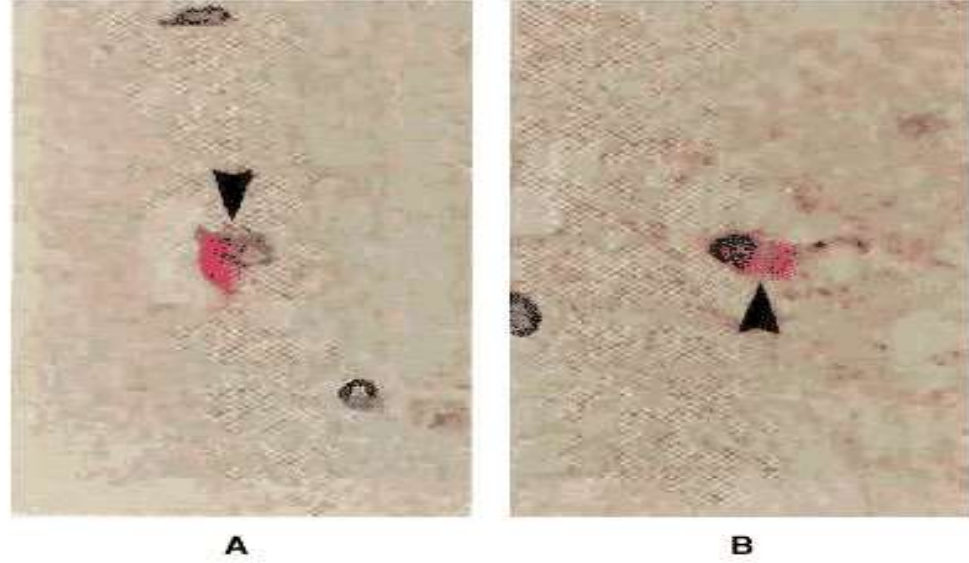


B



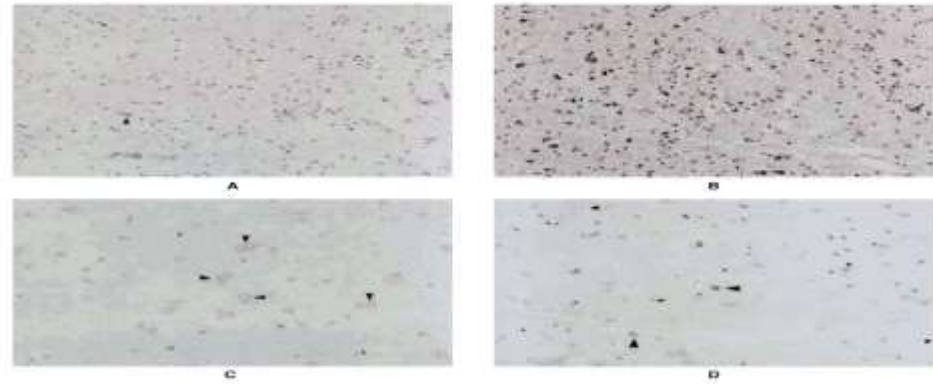
C

**Histopathological Changes in the Subcortical White Matter of the Patient's Cerebral Cortex.**



- Tavşan serumuyla yapılan immünohistokimyasal boyamada beyaz cevherde HHV-6 pozitifliği ve murin monoklonal antikoruyla p101 proteine karşı reaktivite

- **HHV-6-Infected Cells (Arrowheads) in the White Matter of the Patient's Frontal (Panel A) and Parietal (Panel B) Cerebral Cortex.**
- Tissues were immunohistochemically stained with a rabbit antiserum specific for HHV-6-infected cells. (Vector Red reaction product with hematoxylin counterstain.).



*Histopathological Changes and HHV-6-Infected Cells in the Hippocampal Gyrus.*



# İlk Olgu

---

- Hem hastalık sırasında hem de otopsi çalışmasında, bu hastadaki HHV-6 virusunun B varyantından kaynaklandığı bulundu
  - HHV-6 genomunun belirli bir bölgesindeki polimorfizmleri tanıyan oligonükleotid problemleri ve B varyantına özgü p101 monoklonal antikoruyla belirlendi
- Kemik iliği nakli yapılan hastalarda bugüne kadar en sık izole edilen alt tip B varyantı olmuştur
- Beyin dokusu DNA amplifikasyonunda yalnızca B varyantı tespit edilmesi ve varyant B'ye özgü bir monoklonal antikorla yapılan immünohistokimyasal boyama A varyantıyla koinfeksiyonu dışlatmıştır

# Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts

Giulia Berzero, MD, Giulia Campanini, MD, Elisa Vegezzi, MD, Matteo P; Anna Maria Simoncelli, MD, Anna Amelia Colombo, MD, Paolo Bernasc Angela Di Matteo, MD, Virginia Rossi, MD, Thomas Foliadelli, MD, Salvat Francesca Compagno, MD, Marco Zecca, MD, Fausto Baldanti, MD, and

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e942. doi:10.1212/NXI.001

## Methods

We performed a retrospective research in the virology database of Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (Pavia, Italy) for all patients who tested positive for HHV-6 DNA in the CSF and/or in blood from January 2008 to September 2018 and separately assessed the number of patients meeting the criteria for HHV-6 encephalitis in the group of immunocompetent and immunocompromised hosts.

## Results

Of the 926 patients tested for HHV-6 during the period of interest, 45 met the study criteria. Among immunocompetent hosts ( $n = 17$ ), HHV-6 encephalitis was diagnosed to 4 infants or children presenting with seizures or mild encephalopathy during primary HHV-6 infection (CSF/blood replication ratio  $\ll 1$  in all cases). Among immunocompromised hosts ( $n = 28$ ), HHV-6 encephalitis was diagnosed to 7 adolescents/adults with hematologic conditions presenting with altered mental status (7/7), seizures (3/7), vigilance impairment (3/7), behavioral changes (2/7), hyponatremia (2/7), and anterograde amnesia (1/7). Initial brain MRI was altered only in 2 patients, but 6 of the 7 had a CSF/blood replication ratio  $> 1$ .

## Conclusions

The detection of a CSF/blood replication ratio  $> 1$  represented a specific feature of immunocompromised patients with HHV-6 encephalitis and could be of special help to establish a diagnosis of HHV-6 encephalitis in hematopoietic stem cell transplant recipients lacking radiologic evidence of limbic involvement.

EDITORIAL

OPEN ACCESS

# Learning More About HHV-6 Encephalitis

Joseph R. Berger, MD

*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e948. doi:10.1212/NXI.0000000000000948

**Correspondence**

Dr. Berger

joseph.berger@

penmedicine.upenn.edu

- İmmünokompetan kişilerde HHV-6'ya bağlı meningoensefalit ve fokal ensefalit olguları bildirilmiş olsa da, HHV-6 ensefaliti saptanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada immünokompetan bireylerin hepsi iki yaşından küçük, primer enfeksiyonu olan bebeklerdi
- ciHHV-6'nın varlığı, HHV-6'ya atfedilen febril nöbetler veya ensefalit olarak tanımlanan hasta sayısında yanılmaya sebep olmaktadır
- Çalışmalarda ensefalit tanılı immünokompetan hastalarda kan ve BOS'taki çok yüksek viral kopya sayılarının büyük olasılıkla ciHHV-6'nın varlığını temsil ettiğini ve bu durumun yanlış tanıya yol açarak doğru tanının gecikmesine neden olduğunu öne sürmektedir

- Birçok çalışmada immünokompetan bireylerde görülen HHV-6 ensefalit vakaları ciHHV-6'nın bir sonucu olarak açıklanmış olsa da, bu durum tüm bildirilen olguları kapsamamaktadır
- HHV-6'ya bağlı meningoensefalit tanısı konan yaşlı bir immünokompetan erkekte, ölüm sonrası beyin dokularında yalnızca viral DNA amplifiye edilmekle kalmamış, aynı zamanda nöronlar ve glial hücrelerde immünohistokimyasal çalışmalarla HHV-6 glikoproteini de gösterilmiştir
- Bu sonuç immünokompetan bireylerdeki tüm HHV-6 ensefaliti vakalarının tamamen ciHHV-6'dan kaynaklandığı ihtimalini çürütmektedir

## Ensefalit tanısında multipleks polimeraz zincir reaksiyonu testi ile HHV-6 pozitifliğinin değerlendirilmesi

Alper Gündüz<sup>1</sup>, Nuran Karabulut<sup>2</sup>, Özge Kaba<sup>3</sup>, Burak Kendir<sup>1</sup>, Sema Alaçam<sup>2</sup>, Canan Caymaz<sup>3</sup>, Eda Alp<sup>1</sup>, Meliha Meriç Koç<sup>1</sup>, Özlem Altuntaş Aydın<sup>1</sup>

Şubat 2021-Temmuz 2024 tarihleri arasında BOS örneğinde multipleks PCR (Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis RT-qPCR MX-17 kiti, Bioeksen) ile HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, Enterovirus, Parechovirus, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *E. coli* K1 ve *C. neoformans/gatti* varlığı araştırılan hastalar retrospektif olarak incelendi

- İncelenen 1034 olgunun BOS örneğinin 42'sinde (%4) HHV-6 pozitifliği saptandı
- Hastaların 31'inde HHV-6 ensefaliti haricinde olası tanı mevcuttu
  - Bunların 5'ine 2-24 gün aralıklarla yapılan BOS incelemesinde HHV-6 pozitifliğinin devam ettiği görüldü
- Ensefalit etkeni olarak HHV-6 düşünülen 11 olgunun 10'u 0-1 yaş arasındaydı

HHV-6 pozitif olgular (n=42)	
Cinsiyet	
Kadın	20
Erkek	22
Yaş	
0-1	15
1-18	15
18+	12
Ek hastalık	
Nörolojik	10
Kanser/kemoterapi	4
HIV enfeksiyonu	1
Crohn hastalığı-Infliksımab kullanımı	1





Article

## Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features

Liliana Gabrielli <sup>1,\*</sup>, Alice Balboni <sup>2</sup>, Eva Caterina Borgatti <sup>2</sup>, Giulio Virgili <sup>3</sup>, Evangelia Petrisli <sup>1</sup>, Alessia Cantiani <sup>2</sup>, Matteo Pavoni <sup>2</sup>, Federico Baiesi Pillastrini <sup>1</sup>, Simona Venturoli <sup>1</sup>, Giulia Piccirilli <sup>1</sup> and Tiziana Lazzarotto <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Microbiology Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 40138 Bologna, Italy

<sup>2</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, 40138 Bologna, Italy

<sup>3</sup> Infective Disease Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, 40138 Bologna, Italy

\* Correspondence: liliana.gabrielli@aosp.bo.it; Tel.: +39-0512144645

**Abstract:** Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 (iciHHV-6) is a condition in which the complete HHV-6 genome is integrated into the chromosomes of the host germ cell and is vertically transmitted. The aims of this study were to identify iciHHV-6 prevalence in hospitalized patients and clinical features in individuals carrying this integration. HHV-6 PCR on hair follicles was used to confirm iciHHV-6 status when the blood viral load was more than 5 Log<sub>10</sub> copies/mL. From January 2012 to June 2022, HHV-6 DNAemia was investigated in 2019 patients. In particular, 49 had a viral load higher than 6 Log<sub>10</sub> copies/mL and HHV-6 DNA in hair follicles was positive. A viral load between 5.0 and 5.9 Log<sub>10</sub> copies/mL was observed in 10 patients: 6 infants with acute HHV-6 infection and 4 patients with leukopenia and HHV-6 integration. Therefore, the iciHHV-6 prevalence in our population was 2.6% (53/2019). Adult patients with integration presented hematological (24%), autoimmune (11%), autoimmune neurological (19%), not-autoimmune neurological (22%), and other diseases (19%), whereas 5% had no clinically relevant disease. Although in our study population a high percentage of iciHHV-6 adult hospitalized patients presented a specific pathology, it is still unknown whether the integration is responsible for, or contributes to, the disease development.

- Çalışmanın amacı, hastanede yatan hastalarda icHHV-6 prevalansını ve bu entegrasyonu taşıyan bireylerdeki klinik özellikleri belirlemek
- Ocak 2012-haziran 2022 arasında kanda HHV-6 DNA pozitifliği saptanan 2019 hasta

**Table 1.** Identification of icHHV-6 status among the 59 patients with a viral load in blood  $\geq 5.0$  Log<sub>10</sub> copies/mL.

HHV-6 DNA Log <sub>10</sub> Copies/mL Whole Blood		No. of Patients	HHV-6 DNA Hair Follicles
$\geq 6.0$		49	positive
5.0–5.9	(5.1–5.5)	6 <sup>a</sup>	negative
	(5.0–5.2)	2 <sup>b</sup>	positive
	(5.0–5.9)	2 <sup>c</sup>	positive

<sup>a</sup>: infants with acute HHV-6 infection; <sup>b</sup>: patients with hematologic malignancy; <sup>c</sup>: transplant recipients.

# Kromozoma entegre HHV-6 (ciHHV-6)

- Özellikle bağımsızlık sistemi sağlam bireylerde BOS'ta HHV-6 DNA'sının tespit edilmesi büyük olasılıkla ciHHV-6'nın sonucudur
- HKHT sonrası, HHV-6B reaktivasyonunun yüksek sıklığı ve ciHHV-6'yı tanımlamanın zorlukları, HHV-6'nın hastanın kliniğindeki rolünü belirlemede önemli zorluklar yaratır
- Kalıtsal entegrasyon, sperm progenitör hücrelerinde veya bir ovumda meydana gelebilir ve Mendelyen kalıtımı yoluyla nesiller boyunca aktarılabilir
- iciHHV-6 bireyleri, her çekirdekli hücrede bir viral genom kopyası taşır
  - Bir hücresel genom başına bir HHV-6 DNA kopyası oranı, ciHHV-6 varlığını doğrular

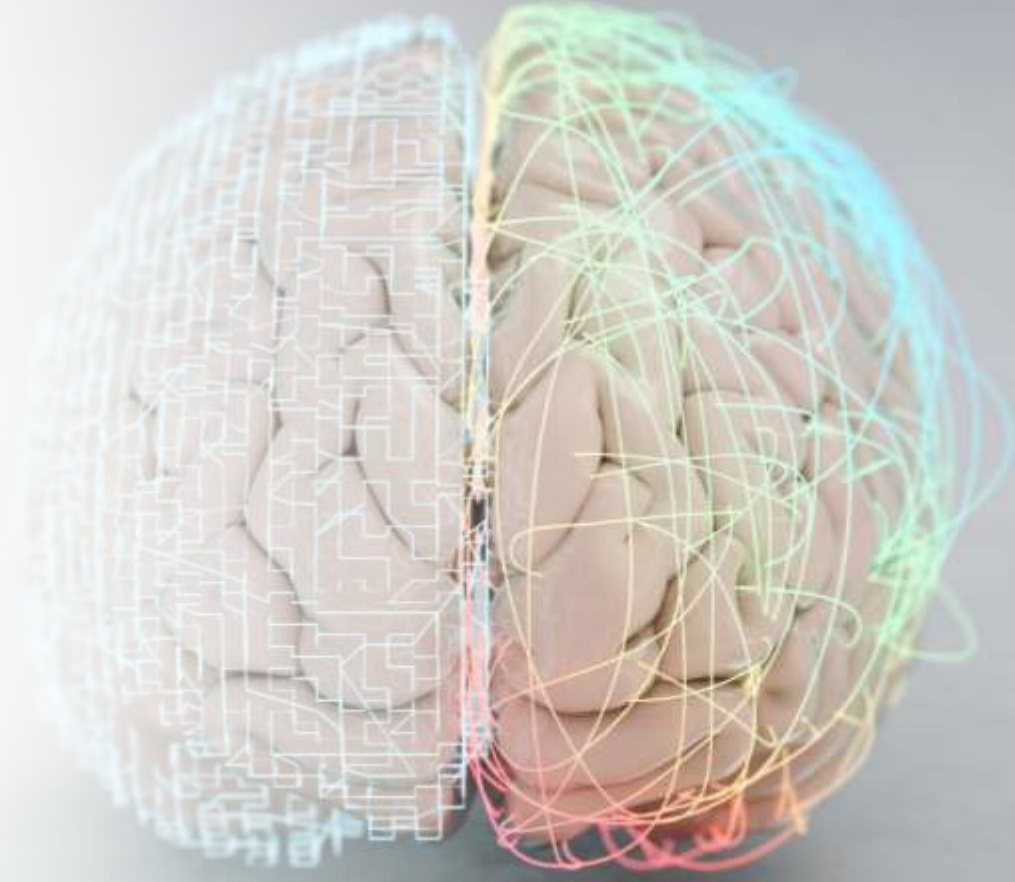
# Kromozoma entegre HHV-6 (ciHHV-6)

- Genetik aktarımın yanı sıra, iciHHV-6 allojenik HKHT ve organ nakli yoluyla da aktarılabilir
- HHV-6A genel nüfusta daha nadir görülmekle birlikte, ciHHV-6 olgularının yaklaşık üçte biri HHV-6A'yı, üçte ikisi ise HHV-6B'yi içerir
- ciHHV-6'ya sahip bireylerde, viral DNA kan, serum ve BOS'da sürekli yüksek seviyelerde bulunur
- Kanda 5.5 Log10 kopya/mL'yi aşan HHV-6 seviyeleri, iciHHV-6 için güçlü bir ipucudur
- Nadiren, iciHHV-6'nın yokluğunda, GVHH tanılı veya DRESS tanılı hastalarda viral yük 5.5 Log10 kopya/mL'nin üzerinde geçici olarak görülebilir
- Kromozomlardaki entegrasyon bölgeleri, floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi tekniklerle tespit edilebilir
- Sadece ciHHV-6'ya sahip kişilerde saç köklerinde ve tırnaklarda bulunur

# ÖZET

---

- ciHHV-6 bireylerin belirlenmesi hastalık tanısı koymada ya da dışlanmasında önemli
- Plazma veya serum HHV-6 seviyeleri anormal derecede yüksek saptandığında, kantitatif PCR ile tam kan veya plazmada doğrulayıcı testler yapılmalı
- ciHHV-6 hastalarında genellikle 5.5 log10 kopya/ml'den fazla viral DNA seviyesi görülür ve bu, bir veya daha fazla HHV-6 genom kopyasına karşılık gelir
  - Primer infeksiyon veya reaktivasyon geçiren hastalarda gözlenen geçici yüksek seviyelerden belirgin ölçüde fazla düzeyde saptanır
- ciHHV-6 hastalarında HHV-6 DNA sürekli yüksek seviyelerde kalır, bu da diğer durumlarda görülen geçici artışlardan farklıdır
- GVHH veya DRESS gibi durumlarda geçici olarak  $>6.0$  log10 kopya/ml olarak rapor edilmiştir
- Özetle;
  - ciHHV-6, bir hücresel genom başına bir viral DNA kopyası
  - Saç köklerinde/tırnaklarda viral DNA varlığı veya
  - FISH ile ciHHV-6'nın gösterilmesi ile doğrulanabilir



Teşekkürler