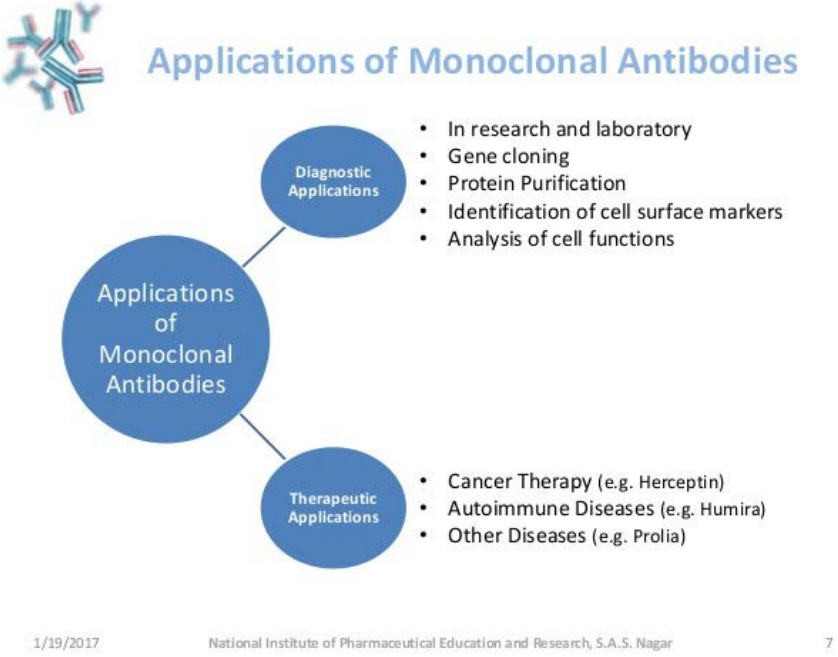
Herpeszvírus (HSV, VZV, EBV, CMV) fertőzések immunmoduláns kezelés során

Nemes Éva

DE Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

Immunmoduláló szerek

- **Monoklonális antitestek:** rosszindulatú daganatos betegség, transzplantációs kilökődés, autoimmun és gyulladásos megbetegedések, számos további indikáció
- Megnövekedett **infekciós** rizikó
- Vírus fertőzés gyanúja esetén **prompt diagnózis** szükséges
- Gyanított kórokozó esetén **empirikus** terápia indokolt
- Kezelések halasztása **növeli** a morbiditást és a mortalitást



A természetes és az adaptív immunválasz kinetikája

Vírus fertőzés

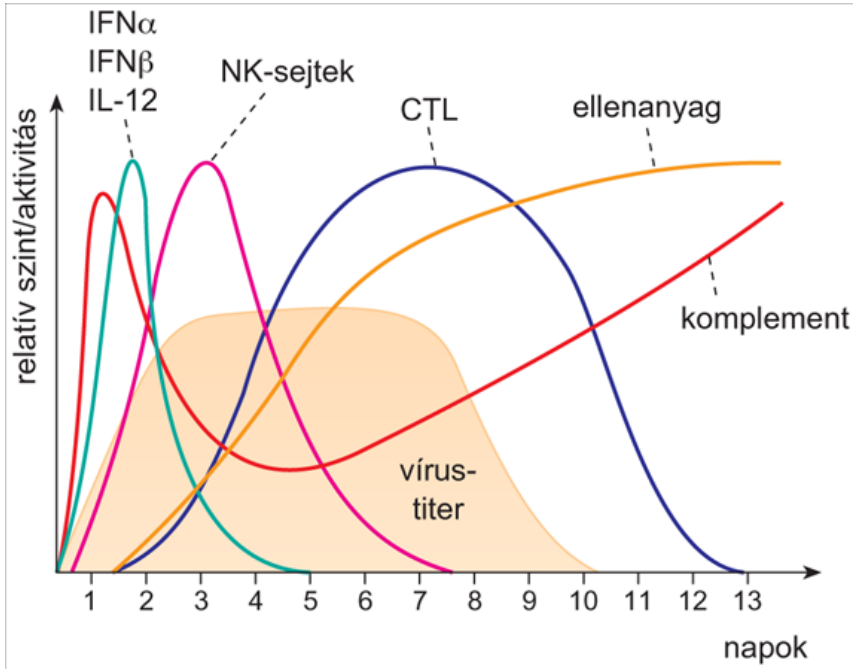
- Veleszületett immunreakciók:

- komplementrendszer alternatív és lektinfüggő útja aktiválódik
- vírussal fertőzött sejtekből IFNα és β, IL-12 szabadul fel.
- NK-sejtek megjelenése.

- Adaptív immunválasz:

- CTL effektor sejtek kialakulása
- vírusspecifikus ellenanyagok termelődése
- antitestek megjelenésével a komplementrendszer klassszikus útja aktiválódik

Vírus eliminálása: kb. 10 nap



http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch17s03.html

Szerológiai vizsgálatok buktatói

- Immunszupprimált betegcsoportban nem mindig használható
- Humorális immundefektusok (IgG, IgA, IgM)
- Vérkészítmények, immunglobulin kezelés
- Komplex ellenanyagválasz értékelése (EBV fertőzés: anti-EBV IgM, anti-VCA IgG, anti-EBNA-1 IgG, anti-EA)
- Primer fertőzést követően hosszú ideig pezisztáló IgM (CMV)
- Keresztreakciók (hepatotrop vírusok, Rickettsia)
- Mintavétel ideje (Erythema migrans)
- Releváns minta (neuroinfekciók)
- Antitest kimutatási technikák (szenzitivitás, specificitás)

Herpesvírusok

Herpesviridae család: egyik legfontosabb a human pathogének között – magas szeroprevalencia

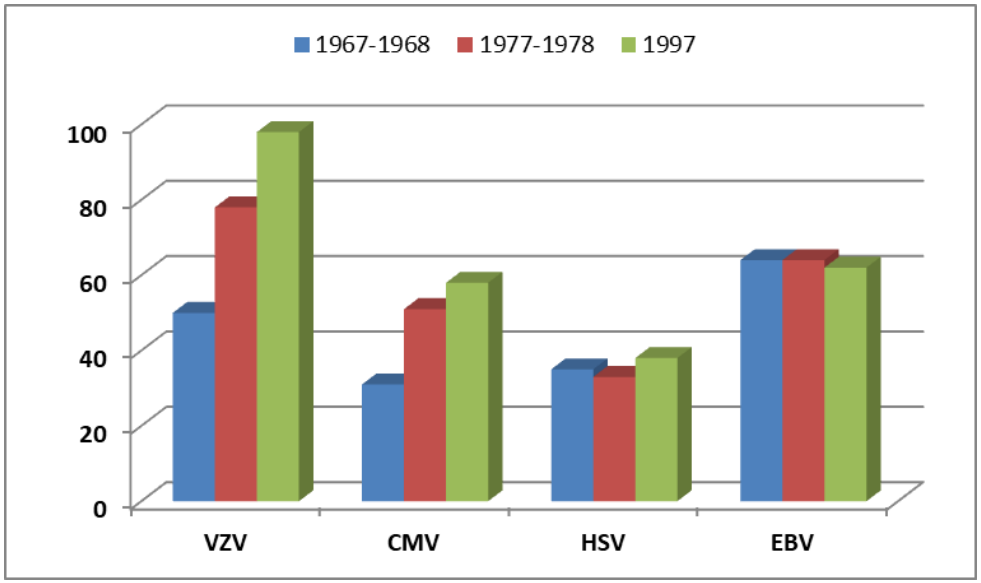
- Gazdaszervezet életre szóló, látens fertőzését okozza
- Vírus reaktiváció a legfontosabb mechanizmus a gazdaszervezet immunállapotának megváltozása során

- Herpesviruses 1 - 2 (HSV-1, HSV-2)
- Varicella zoster virus (VZV)
- Cytomegalovirus (CMV)
- Epstein-Barr virus (EBV)
- Human herpesvirus 6 -8 (HHV-6, HHV-8)

- Kezelés és prevenció lehetséges, ennek ellenére még mindig jelentős a morbiditás, a halálozás és az egészségügyi kiadások tekintetében.

Herpesvírusok szeroprevalenciája

- **VZV, HSV, CMV, EBV** specifikus **IgG** ellenanyagok előfordulása svéd gyermekekben 30 év viszonylatában
- **819** gyermek (9-12 év között)
- A **VZV** szeroprevalenciája szignifikánsan **növekedett**
- A **CMV** szeroprevalencia is **emelkedett** (kisebb mértékben)
- **HSV és EBV** előfordulása **stabil** maradt



Svahn A, et al. Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. J Clin Virol. 2006 ; 37(2):118-23.

HSV-1, HSV-2

- **Immunszupprimáltakban:** kiterjedt gingivostomatitis és genitális herpes
- **Viscerális herpes**: oesophagitis, hepatitis, encephalitis, necrotizáló tracheobronchitis, nekrotizáló pneumonia, interstitialis pneumonitis
- **anti-TNF-α-**val összefüggés nem teljesen tisztázott, oesophagitis, encephalitis, disszeminált HSV fertőzés, keratitis került leírásra
- **Diagnózis:** biopszia, liquor PCR
- **Kezelés: - immunmoduláns adását súlyos esetekben le kell állítani**

- genitális herpes: oralis acyclovir 400-800 mg naponta 2x
- Egyéb fertőzés: acyclovir 5-10 mg/kg iv. 8 óránként
- acyclovir-rezisztencia: foscarnet 60 mg/kg iv. 12 óránként
- Aktív immunizáció nem lehetséges
- **Kemoprophylaxis** (10 nap): acyclovir 400 mg 3x naponta; famciclovir 500 mg 2x naponta; valacyclovir 1000 mg 2x naponta (myeloszuppresszió!)
- **Szűrés:** rutinszerű szűrése nem szükséges az immunmoduláns terápia megkezdése előtt, ill. nem ellenjavallata annak

Varicella iránti fogékonyság IBD-ben

- 163 IBD beteg, CD:62%; UC:33%; IC:5%
- Átlagos életkor: 12 év (range 1–19 év)
- **66%** átesett a varicella fertőzésen, vagy legalább egy alkalommal immunizálták
- A betegek **77%-**a volt védett varicella ellen
- 67% akkor született, amikor még nem volt elérhető a vakcina
- A szerostátus ismerete fontos

TABLE 2. Titers at the time of IBD diagnosis

	Crohn disease	Ulcerative colitis	Indeterminate colitis	Total
No.	101	54	8	163
Varicella titer positive, N (%)	80 (79)	42 (77)	3 (37)	125 (77)
Varicella titer negative, N (%)	13 (13)	4 (7)	1 (12.5)	18 (11)
Sex of varicella titer positive, N (%)	M 49 (61), F 31 (39)	M 21 (50), F 21 (50)	M 1 (33), F 2 (67)	M 70 (56), F 55 (44)
Mean age (range), y, varicella titer obtained	12.0 (4–19)	12.5 (3–17)	12.3 (4–18)	12.2 (3–19)

Ansari F, et al. Varicella Immunity in Inflammatory Bowel Disease. JPGN 2011; 53:386-8.

VZV

VZV reaktiváció anti-TNF-α kezelés alatt[1]:

- **Herpes zoster** (HZ) incidencia RA betegekben:
- Adalimumab és infliximab: 11/1000 beteg-év
- Etanercept: 8.9/1000
- Konvencionális anti-rheumás terápia: 5.6/1000 beteg-év
- Az esetek 18%-a multidermatomális volt, 13% igényelt hospitalizációt, 5% rekurrált

Immunszupprimáltak: progresszív varicella

Viscerális betegség: tüdő, máj, központi idegrendszer

- VZV pneumonia: bőrléziók megjelenése után 1-6 nappal: köhögés, tachypnoe, bilaterális reticulonoduláris infiltrátum
- VZV hepatitis: fulmináns májelégtelenség
- VZV encephalitis, myelitis (kiütés nélkül is jelentkezhet!)

[1]Strangfeld A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA 2009; 301: 737–744.

VZV fertőzés diagnosztikája és kezelése

Diagnózis:

- HZ: vírus kimutatás a hólyag bennékből, direkt immunfluoreszcencia
- Hisztopatológia: intranucleáris zárványtestek, immunhisztokémia
- VZV DNS kimutatása PCR technikával

Kezelés:

- per os acyclovir 5x800mg/nap
- parenterális acyclovir: 30 mg/kg/nap (3 részletben)
- immunmoduláns adását súlyos esetekben le kell állítani

Megelőzés:

- immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt tisztázandó a beteg **VZV szerológiai státusza**
- Korábbi VZV fertőzés nem ellenjavallata az immunmoduláns terápiának
- Megelőzés: **passzív** (96 órán belül VZIG: 125 U/10 kg - maximum 625 U) és **aktív profilaxis** (élő, attenuált vakcina – 2 oltás)

EBV

- **Immunkompetens egyének:** mononucleosis, Burkitt lymphoma, nasopharyngeális carcinoma
- **Immunszupprimáltak:**
- **Korai post-mononucleosisos lymphoproliferáció**
- **Poszt-transzplantációs lymphoproliferatív betegség** (PTLD):
- **Előfordulás** - Szolid szervtranszplantáció: 1-20%; őssejt átültetés: 1%
- **Rizikó tényezők**: EBV-negatív szerostátus, magas szintű immunszuppresszió
- Korai és késői forma, mononucleosis-szerű tünetek, szepszis, sokszervi elégtelenség
- **Diagnózis:** érintett szerv hisztopathológiai vizsgálata, magas EBV DNA szérumszint, csontvelő biopszia
- **Kezelés:** immunszuppresszió csökkentése, EBV-specificus cytotoxicus T-sejt terápia, kemoterápia, sebészi és sugár terápia, anti-CD20+, antivirális kezelés
- **Anti-TNF-α-val való összefüggés:** EBV-asszociált lymphoproliferativ betegség sporadikus előfordulása (Brown SE, et al. Arthritis Rheum 2002)

Szolid szervtranszplantált PTLD betegek adatai

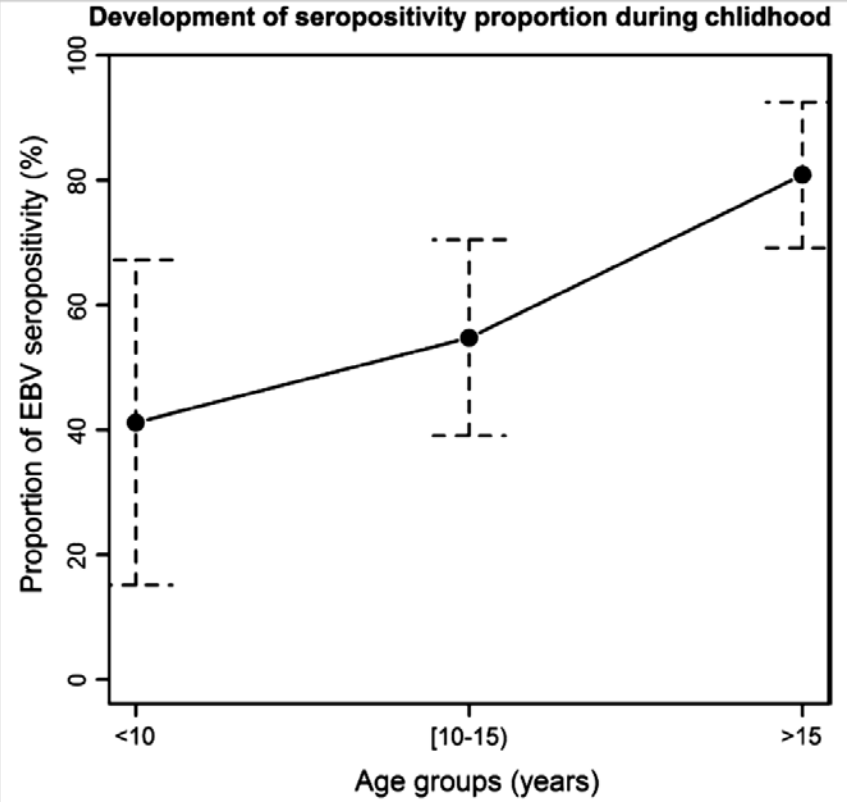
n=204

Betegek	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Alapbetegség	Alagille-szindróma	Epeút-atresia	PFIC II.	FSGS	Subvesicalis obstrukció, chr. veseelég-telenség	CF	CF	CF
Transzplantáció	Máj	Máj	Máj	Vese	Vese	Tüdő	Tüdő	Tüdő
EBV-státus, donor/ recipiens	Negatív/ negatív	N. a./negatív	N. a./ negatív	Pozitív/pozitív	Negatív/ negatív	N. a./negatív	N. a./negatív	N. a./negatív
Immun-szuppresszió	CSA, prednisolon	CSA	CSA, tacrolimus	CSA, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon	Tacrolimus, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon, MMF	Tacrolimus, prednisolon, MMF
Tx és PTLD közt eltelt idő	66/29 hónap	28 hónap	8 hónap	22 hónap	46 hónap	5 hónap	8 hónap	8 hónap
PTLD-szövettan	Burkitt-lymphoma	Burkitt-lymphoma	Atípusos florid follicularis hyperplasia/ follicularis lymphoma	Burkitt-lymphoma	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL	Diffúz nagy B-sejtes NHL
Lokalizáció	Axilla, abdomen	Nyak, thorax, abdomen	Abdomen	Axilla, csontvelő	Thorax, abdomen	Abdomen	Thorax	Thorax, abdomen
Terápia	Cyclo-phosphamid +predni-solon+ rituximab	NHL–BMF-95 protokoll	Rituximab	Dexamethason+ ifosfamid+ MTX+ teniposid+ cytarabin+ vincristin+ rituximab	Dexamet-hason+ cyclophos-phamid+ rituximab	CHOP+ rituximab	Prednisolon+ rituximab	Rituximab+ gancyclovir+ valgancyclovir+ methyl-prednisolon
Kimenetel	Remisszió	Exitus lethalis (a diagnózist követően 6 hónappal)	Remisszió	Remisszió	Remisszió	Exitus lethalis (a diagnózist követően 10 hónappal)	Exitus lethalis (a diagnózist követően 2 hónappal)	Remisszió

Stréhn Anita, és mtsai. Poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség gyermekkorban. Orv. Hetil., 2014, 155(8), 313–318.

EBV és CMV szeroprevalencia IBD-ben

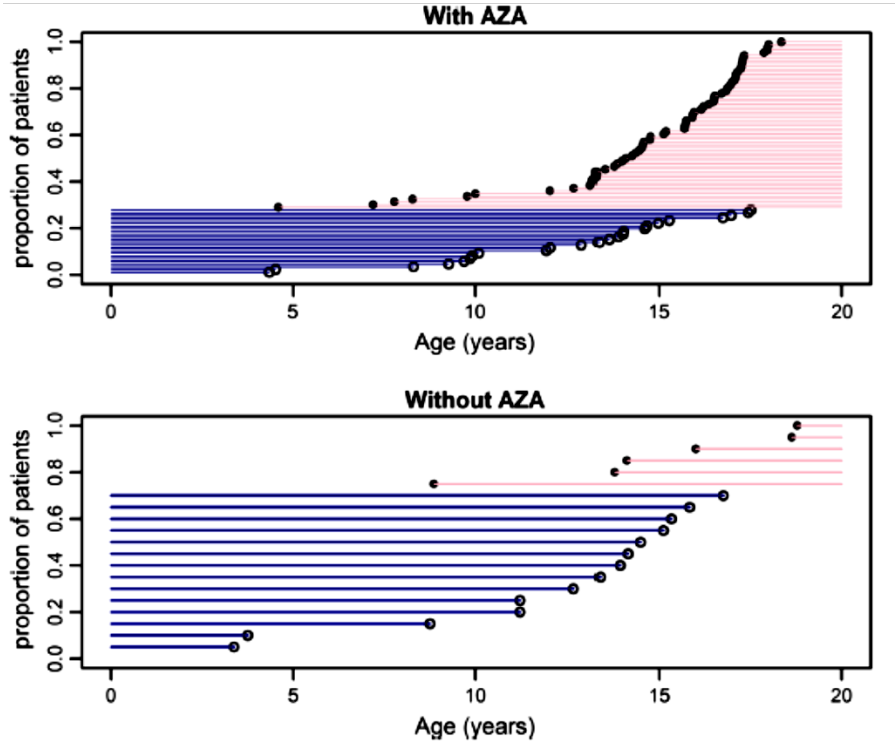
- N=106 (CD-68%, UC-29%, IBD-U-3%)
- EBV szeropozitivitás: 64%,
- Szeropozitivitás alacsonyabb volt fiatal korban *p*<0.001
- Detektálható EBV DNS: 14%
- PCR pozitivitás nem mutatott összefüggést a kezeléssel
- CMV szeropozitivitás:
- <10 év:38%
- 10-15 év:26%
- >15 év:22%



Hradsky O, et al. Seroprevalence of Epstein–Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci (2015) 60:3399–3407

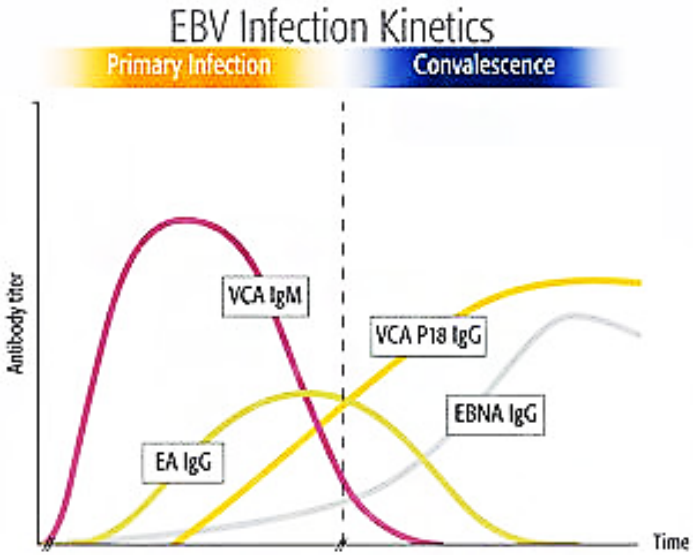
Kezelés hatása a szeropozitivitásra és a kópiaszámra

- Thiopurin (AZA) kezelés: szignifikáns eltérés az EBV szeropozitivitásban
- AZA monoterápia és az AZA+IFX kezelés összefüggést mutatott a korai szeropozitivitással
- Korai AZA kezelés az EBV fertőzés rizikó faktora lehet
- EBV kópiaszám összefüggést mutatott az IFX dózissal (p = 0.023)
- CMV vonatkozásában nem igazolódott hasonló összefüggés



EBV

- **Szűrés: ajánlott az immunmodulátor terápia megkezdése előtt**, transzplantált beteg követése
- **Szerológiai vizsgálat**, EBV-PCR
- Immunmoduláns terápia alatt jelentkező, súlyos EBV infekció esetén acyclovir vagy gancyclovir terápia javasolt, immunmoduláns terápia leállítandó.
- **Prophylaxis**: acyclovir vagy gancyclovir
- Védőoltás nincs



VCA IgM	VCA IgG + EA IgG	EBNA IgG	Interpretation
-	-	-	Negative EBV status
+	-	-	Early primary infection [2]
+	+	-	Acute primary infection
-	+	+ [1]	Past infection
-	-	+	Isolated EBNA IgG [2]
-	+	-	Isolated VCA/EA IgG [2]
+	+	+	Indeterminate [2]

[1] *In rare cases, anti-EBNA antibodies are not detected in patients with past infection status.*
[2] *To be confirmed on a new sample 1 to 2 weeks later or with another technique.*

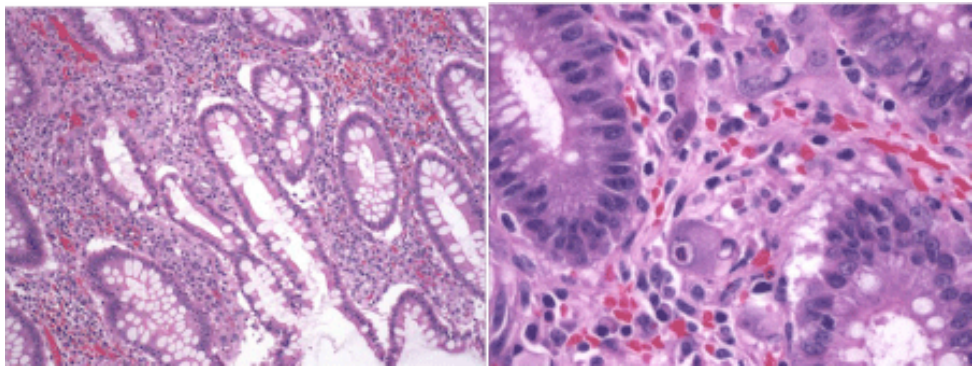
http://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-ebv-panel-0

CMV

- **Szeroprevalencia**: 40-100%
- Gyakori előfordulás immunszupprimált betegekben (HSCT, szolid szerv transzplantáció: 20-30%), általában a látens fertőzés reaktivációja okozza
- **Anti-TNF-α** kezelés:prospektív tanulmány nem igazolt jelentős CMV reaktivációt (Shale MJ,et al. APT 2010), néhány esetben közöltek CMV betegséget (Kim SY, Solomon DH. Nat Rev Rheumatol 2011)
- **Rituximab**+egyéb cytotoxikus kezelés növeli a CMV reaktivációt (Aksoy S, et al. Leuk Lymphoma 2007)
- **CMV fertőzés**: detektálható antitest, pozitív pp65 antigenaemia, kimutatható CMV DNS
- **CMV szindróma**: láz, gyengeség, thrombocytopenia, emelkedett transzamináz, lymphocytosis
- **CMV betegség:** pneumonia, colitis, hepatitis, oesophagitis, encephalitis, retinitis, csontvelő depresszió

CMV colitis

- GI traktus bárhol érintett lehet
- **CMV colitis**: láz, hasmenés (véres), hasfájás, fogyás
- Haematoxylin-eosin festés – intranukleáris bazofil zárványok, immunhisztokémia, szöveti PCR
- Pozitív PCR, hisztológiai tünet nélkül: kérdéses a klinikai jelentősége - latens fertőzés alacsony szintű reaktivációja
- Akut, steroid rezisztens colitis, immunmodulánsokra refrakter IBD: kezelés módosítása előtt **CMV colitis is kizárandó**



Kemp CD, et al. Cytomegalovirus Colitis Associated with Ileocolic Intussusception in a Child Status Post Heart Transplant. Austin J Surg. 2014;1(6): 1030.

Kezelés

- **CMV betegség**: antivirális kezelés és az immunmoduláns terápia felfüggesztése a tünetek csökkenéséig
- **Kezelés**: gancyclovir (6 mg/kg/12 óra iv.), 3-5 nap után 2x16mg/kg/nap valgancyclovir
- Gancyclovir resistencia vagy intolerancia: foscarnet (90 mg/kg 12 óránként iv.)
- **Megelőzés:** gancyclovir 3-6 hónapig a transzplantáció után
- Pre-emptív profilaxis: viraemia rendszeres szűrése, valgancyclovir
- **Szűrés:** rutinszerű CMV szűrés nem szükséges immunmoduláns terápia előtt
- **Transzplantáció**: anti-CMV IgG assay (recipiens és donor is)

Összefoglalás

- Az **immunmoduláns** terápia (pl. monoklonális antitestek) hatékonyan kezelés (malignus, autoimmun és egyéb gyulladásos betegek, graft rejekció).
- Alkalmazásuk megnöveli a **fertőzések előfordulását**, amelyek gyakran **atípusos** formában zajlanak.
- A **diagnosztikus módszerek** magukban foglalják a vírus specifikus szerológiai vizsgálatokat, az antigén és a vírus detektálást, a biopsziás minták hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálatát.
- Immunmoduláns terápia alatt jelentkező, klinikailag súlyos infekció esetén **antivirális terápia** és az immunmoduláns terápia **leállítása** szükséges.
- Az interkurrens vírusfertőzések kezelési késedelmet, ezzel fokozott morbiditást és mortalitást eredményezhetnek.

Köszönöm a figyelmet!