

# Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunda CMV Enfeksiyonu

Burhan FERHANOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

## **CYTOMEGALOVIRUS (CMV) EPİDEMİYOLOJİSİ**

Seroepidemiyolojik çalışmalar gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %50-70'inin, gelişmekte olan ülkelerde ise %100'ünün CMV'ye karşı antikor oluştuğunu göstermektedir. Herpes Virus ailesinden olan CMV'de bulaşma yolları; intrauterine, perinatal (enfekte anne genetik sekresyonu), çocuklarda horizontal (birbirinin salyasından) veya seksüel yolla olabildiği gibi kan ürünleri ve organ transplantasyonlarında enfekte organ aracılığı ile gerçekleşebilmektedir.

İmmünsüpresyon ile CMV reaktif olarak hastalık oluşturabilmektedir.

Yaklaşık transplant hastalarının 1/3'ü CMV hastalığı ile karşılaşır. Bunların %50'sinin mortalitesi oldukça yüksek akciğer enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. (1)

## **CMV İNFEKSİYONU VE CMV HASTALIĞI**

CMV enfeksiyonu toplumda çok yaygın olup biri erken çocukluk ve diğeri genç erişkinlik dönemi olmak üzere iki dönemde pik oluşturmaktadır. İdrarla virusun atılımı ve respiratuvar sekresyon horizontal CMV bulaşmasının önemli nedenlerindedir. Seksüel yolla bulaşma bir diğer neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Konağın hümmoral immun yanıtı CMV'nin muhtemelen intrasellüler oluşu nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Latent enfekte şahıslar yaşam boyu virüsü ekstrete etmekte ve immünsüpresyon olmadıkça başka bir sorun oluşmamaktadır.

CMV enfeksiyonu ile latent, enfeksiyonun asemptomatik formu kastedilirken CMV hastalığı ile primer veya reaktif, klinik semptomu ve organ

tutulumu olan form kastedilmektedir.

## **TRANSPLANTASYONDA CMV**

HKHT da CMV ile tipik olarak posttransplant 30-100.günlerde karşılaşılır.Primer CMV enfeksiyonunun varlığı, CMV hastalığının insidens ve ağırlığını tayin eder.

Donör ile alıcı serolojisi CMV riskini ortaya koyan en önemli kriterlerdendir.Risk sırasına göre Donör (D) pozitifliği (+) yanında Alıcı (A) negatifliği (-) en yüksek riski, buna karşı D+ A+, D-, A+ liği giderek azalan riski ortaya koymaktadır. Vireminin varlığının CMV hastalığı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Donör ve alıcı serolojik statüsü,yüksek viral yük,viremi varlığı dikkate alındığında yüksek viral yükün CMV açısından en büyük riski oluşturduğu gösterilmiştir.(2)

Başlangıç virüs yükü ile immun statusun durumu CMV enfeksiyonunun hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkması arasındaki süreyi tayin eden parametreler olduğu bilinmektedir.

Sitopatik etkinin geç ortaya çıkması nedeniyle CMV,yavaş çoğalan bir virus olarak tanımlanmış ise de, HKHT da doubling time'ının (2 katına çıkma süresi) 1.5 gün olduğu gösterilmiştir.

Virus'un neden olduğu organ hasarları virus replikasyonu sonucu hücre destrüksiyonuna bağlanabilir. CMV retiniti, hepatit, gastrointestinal sistem ülserasyonu, poliradikulopati de bu destrüksiyonu görmek mümkündür. CMV histolojik olarak biyopsi materyalinde baykuş gözü (owl's eye) olarak karşımıza çıkar (CMV içeren hücrelerde oluşan inklüzyonlar).

CMV immunkompromise hastada (Tablo 1) ateş, gastrointestinal sistemde ülserasyonlar, reti-

**Tablo 1.** Immünkompromise hastada CMV hastalığı

Semptomlar	İNGİT
Ateş/İncipit	+
GİS	+
Hatinitis	+
Pnömoni	+
Myelosupresyon	+
Rejeksiyon/GVHD	+
Ölüm	+

nitis, pnömoni, kemik iliği süpresyonu, graft rejeksiyonuna yol açabilmektedir. CMV HKHT'da en sık pnömoni ve gastrointestinal hastalığa neden olmaktadır. Ototog tansplant sonrası CMV pnömonisi insidensi allogeneik HKHT dakinden azdır (%1-6). Buna karşın CMV enfeksiyonu riski (CMV ag,CMV-PCR) %39-%42 arasında değişmektedir. (1)

Viral enfeksiyonlar ve özellikle sitomegalovirus (CMV) Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT) esnasında sık karşılaşılan ve ölümcül olabilen komplikasyonlardandır. Bu nedenle HKHT'da CMV enfeksiyonunun önlenmesi ön planda yer almaktadır. Son yıllarda non-myeloablatif HKHT'na yönelme, CD34 içeren hücre seçimi, T hücre ayıklanması gibi yöntemlerin CMV enfeksiyonuna olumlu veya olumsuz katkılarının sonucu 2000 yılında yayınlanan guideline'a yansıtılmamıştır. (2)

HKHT tabii hastalar CMV riski açısından düşük,orta ve yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrılır (Tablo 2).

### CMV İNFEKSİYONU VE HASTALIK TANISI

CMV retiniti hariç CMV hastalığı sadece klinik verilerle tanısı konulabilecek bir hastalık değildir.

Hasta örneklerinden (doku, kan, serebrospinal sıvı) histopatoloji, kültür veya sitolojik yöntemlerle virus varlığı tespit edilirse de invaziv işlemlerden uzak ve vakit kaybettirici yöntemlerin hastalık tanısını geciktireceği ve mortaliteyi arttıracığı bir gerçektir. CMV tanısında kullanılan diagnostik testler viral kültür, nükleik asit tayini ve antijen tayini, histoloji ve sitolojik değerlendirme olarak sıralanabilir. (3)

### Viral Kültür

Hasta örneklerinin (kan,sekresyon,aspirasyon materyali vb.) CMV varlığında fibroblast doku kültüründe farklı sitopatojenik etki yaratması esasına dayanır. Gold standart kabul edilmesine rağmen kantite edilememesi, zayıf prediktif özelliği ve 1-3

**Tablo 2.** HKHT şekli ,donör ve hazırlama şekillerine göre risk profili

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
OHKHT	uyumlu 1.yakından HKHT	Unrelated (M,NMA)
Singeneik	GVHD(-)	HLA uyumsuz HKHT
NMA	Steroid (-)	(myeloablatif,NMA)
GVHD ( )	T hücre ayıklanması( )	CD34 seçilmiş AHKHT
Steroid (-)	CD34 seçilmiş OHKHT	Thücre ayıklanmış AHKHT
Anti Tcdli ab(-)		AHKHT (GVHD grade III,IV, y.daz steroid,AIG

NMA: non myeloablatif  
OHKHT: özdeş hematopoetik kök hücre transplantasyonu  
AHKHT: allogeneik HKHT

haftada sonuç alınabilmesi en önemli dezavantajını oluşturur. Diğer testlere göre (antijen, DNA esaslı) daha az hassastır.

Viral kültürün bir gelişmiş formu hızlı viral kültür (shell vial ) olup daha hızlı 2 gün ile 14 gün arasında sonuç verecek şekilde modifiye edilen formudur.Bu yöntemde santrifüj edilmiş spesimen fibroblast tabakası üzerinde kısa süreli kültürden sonra CMV erken antijenleri ile monoklonal antikorlar aracılığı ile boyanır. Sensitivitesi %68-%100 dolayındadır.

### Nükleik Asit ile CMV Tayini

Nükleik asit problemleri ve PCR gibi amplifikasyon yöntemleri viral tanıda giderek önem kazanmaktadır. 6-48 saatte sonuç verebilmektedir. Standardizasyonunun sağlanması önem taşır. Plasmada CMV-PCR pozitifliği nötropenik hastada CMV antijeninden daha hassas bir test olarak kabul edilmektedir.

### Antijen Tayini

Bu test dolaşan kan lökositlerinde veya spinal sıvıda CMV pp65 antijeni tayinine dayanır. 8-24 saat içinde sonuç verebilen bir yöntemdir.

### CMV İNFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİNE YÖNELİK TEDBİRLER

Her tansplant adayı ve donörünün CMV serolojisi açısından taranması şarttır. Seronegatif HKHT alıcıları seronegatif ve lökosit depleted (lökosit azaltılmış) kan ürünleri almalıdır. Keza seronegatif donör adayları ve hasta (alıcı) nın uzun süreli tek seksüel partner'ı yoksa cinsel ilişkilerinde prezervatif kullanılmalıdır. Bakıcıların hasta oral sekresyonlarını veya alt bezini toparlarken CMV bulaştırmamasına özen gösterilmelidir. (4)

**Tablo 3.** HKHT adaylarında CMV nin önlenmesi için için öneriler

CMV ile temasın önlenmesi	Öneri düzeyi
<b>Hasta ve donörün serolojik taraması</b>	III
Seronegatif alıncılarına seronegatif veya lökosit azaltılmış kan ürünü verilmesi	II
CMV seronegatif hastaların CMV bulaşma yolları ile ilgili bilgilendirilmesi	II
Seronegatif hastaların seksüel temasta prezervatif kullanımının önerilmesi	II
HKHT adayları ve vericilerin ara bez değişimi veya burun, oral sekresyon temizliğinde hijyenik eğilim	II
<b>Hastalığın veya hastalık nüksünün önlenmesi</b>	
CMV açısından riskli hastalarda pp65 antijenemi veya DNA testlerine dayanarak engrafman ile Post-transplant 100. günde yüksek riskli hastalarda Gansiklovir tedavisinin (preemptif) başlatılması	II
CD34 seçilmiş Olog HKHT lanında CMV taraması ve preemptif tedavi uygulanması	II
CMV enfeksiyonu veya hastalığı için IVIG veya CMV – IgG kullanılması	II
Seropozitif otograflı alıcılara CMV enfeksiyonu veya hastalığının önlenmesi için yüksek doz asiklovir uygulanması	II

### CMV HASTALIĞININ VEYA HASTALIK AKTİVASYONUNUN ÖNLENMESİ

Bu amaçla iki öneri sunulabilir.

1. Hastalara engrafman ve 100.gün arasında profilaktik Gansiklovir vermek.

2. Virolojik taramalar (CMV kan kültürü, pp65 antijeni, DNA) yaparak subklinik enfeksiyon varlığında Gansiklovir vermek (düşük hassasiyeti nedeniyle hemokültür tavsiye edilmemektedir). Bu yöntemleri uygulayamayan merkezlere 1. şıktaki profilaksi önerilmektedir.

Alıcı seronegatif, donör pozitif ise seronegatif ve lökosit tüketilmiş (azaltılmış) kan ürünleri kullanıldığında CMV enfeksiyonu insidensi % 15-20 düzeyindedir. Bu hasta grubunda profilaksiden çok preemptif tedavi uygulanmalıdır. Preemptif tedaviye tek antijen pozitifliği veya 2 pozitif DNA (PCR) testi ile başlanmalıdır.

Preemptif tedavi ile; laboratuvar verileri ile (CMV antijen, PCR) CMV hastalığı riski saptanan immüno-kompromise hastalara Gansiklovir tedavisini başlatılması kastedilir.

Gansiklovir tedavisi 1 haftası indüksiyon dozunda olmak üzere minimum 3 hafta veya 100.gün'e kadar sürdürülmelidir. 2 haftalık indüksiyon tedavisi ve daha sonra PCR negatifliği sağlanana kadar idame dozda Gansiklovir kullanan uygulamalarda vardır. Gansiklovir alan hastanın hemogramı haftada iki gün kontrol edilmeli ve ANS (Absölu Nötrofil Sayısı) nin 1000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması durumunda ya Gansiklovir geçici olarak kesilmeli veya G- CSF uygulanmalıdır. Gansiklovir altında CMV pozitifliği sebat eden hastalarda Foskarnet uygulanmalıdır. (2,5,6,7,8)

Gansiklovir dozajı için ilk 7-15 gün; 2x5 mg/kg/gün ve daha sonra 2x2.5 mg/kg/gün (16-21. günler) veya antijen negatifleşinceye kadar de-

vam edilmelidir. Tromboflebit yapabileceği için mümkünse santral ven kateterinden verilmelidir. Sulandırıldığında oda ısısında 12 saat ten fazla bekletilmemelidir. Sulandırma <10 mg/ml Gansiklovir olacak şekilde %5 dextroz, izotonik NaCl, laktatlı ringerle yapılmalı ve 1 saatlik perfüzyon şeklinde verilmelidir.

CMV antijenemisi olanlarda foskarnet ile gansiklovirin antijenemiyi ortadan kaldırma ve CMV hastalığının gelişmesini önlemede bir farklılığın olmadığını göstermiştir. Gansiklovirin myelosupresyon yan etksi foskarnetin nefrotoksitesisi ön plandadır. (9)

Koruma amaçlı Asiklovir'in engrafmana kadar yüksek dozda uygulanmasının CMV'yi önlemede sınırlı etkinliği gösterilmiştir. Yüksek doz asiklovirin -5. gün başlanarak engrafmana kadar devam edildikten sonra oral asiklovir veya valasiklovir ile idame edilen hastalarda CMV viremisinin azaldığı ve preemptif tedaviye daha az ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. CMV hastalığı ve CMV'ye bağlı mortalitede bir değişiklik olmamıştır. Sadece uzun sü-

**Tablo 4.** Preemptif tedavi başlama ve kesme kriterleri

Preemptif Tedavi Stratejisi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Başlama kriterleri <ul style="list-style-type: none"> <li>- Düşük-orta risk hasta</li> <li>- Antijenemi (&gt; 2 hücre/slide)</li> <li>- Kalitatif DNA PCR x2</li> <li>- Orta-yüksek risk hasta</li> <li>- Antijenemi (her düzeyde)</li> <li>- PCR (bir pozitiflik)</li> </ul> </li> <li>• Kesme kriterleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100. gün</li> <li>- Negatif tarama testleri (minimum 2-3 hafta)</li> <li>- Monitorizasyona devam et.</li> </ul> </li> </ul>

**Tablo 5.** CMV önleme stratejileri.Proflaksi, preemplitiv tedavi avantaj ve dezavantajları.(1)

Strateji	Avantaj	Dezavantaj
<b>Proflaksi</b> i.v. IgG/CMV-IgG	yan etki az	etkinliği gösterilemedi maliyet yüksek
Yüksek doz asiklovir	yan etki az	CMV'yi önlemede etkinliği düşük viral monitörizasyon gerekli
Gansiklovir (engraftmandan başlayarak)	hayli etkili diğer herpesvirüslerle Etkili	nötropeni riski yüksek invazif fungal enf. riski artar. geç CMV hastalık riski CMV-spesifik T hücre topar- lanmasında gecikme
<b>Preemplitiv tedavi</b> CMV-DNA(PCR)	etkin gerekli tedavi eder	yakın virolojik monitor gerekli
pp65 antijenemi	etkin Gerekli tedavi eder	yakın virolojik monitor gerekli

reli yüksek doz uygulamanın yaşam süresini uzattığını gösteren bir randomize çalışma mevcuttur. (10)

Otolog HKHT'da CMV riski daha düşüktür. Ancak CD34 seçimi yapılan merkezlerde riskin allograft riski kadar olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle CD34 seçilmiş Otolog HKHT'da uygulama ve önlemler Allogeneik HKHT'da olduğu gibi yapılmalıdır. Bunun dışında konvansiyonel Otolog HKHT olan hastalarda sadece primer hastalık hematolojik malignite ise ve son dönemde Fludarabin kullanılmış ise tarama AHKHT'da olduğu gibi sürdürülmeli ve her slaytta >5 antijenemi tespit edilmesi durumunda 3 haftalık tedavi uygulanmalıdır. (2)

100. günden sonra CMV enfeksiyon sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yeni tamamlanan bir çalışmada (11) hastaların % 17.8'inde ve median 169 (96-784) günde olmak üzere CMV hastalığının tespit edildiği ve bu grupta mortalitenin %46 olduğu tespit edilmiştir. Adı geçen çalışma 100. günden sonra antijen pozitifliği, GVHD varlığı, düşük CD4 (CD 4 < 50/mm<sup>3</sup>) varlığı ve lenfosit sayısının <100 /mm<sup>3</sup> olması keza 100. günden önce CMV hastalığı varlığının riski arttırdığını ortaya koymuştur. Bu durumda yüksek riskli hastalarda CMV taraması post-transplant 100. günden sonra da sürdürülmelidir. Antijen pozitifliği, viremi varlığı veya PCR pozitifliği saptanan hastalara 3 hafta veya CMV tespit edilmeyinceye kadar tedaviye devam edilmelidir.

IV IGG veya Hiperimmunglobulin ile (CMV hiperimmunglobulin) ile yapılan çalışmaların çoğu

CMV hastalığının azalmadığını ortaya koymuş ve maliyetinin de yüksek oluşu nedeniyle çoğu merkezde kullanımından vazgeçilmiştir. (12)

Daha önce de ifade edildiği gibi CMV de hedef hastalığın ortaya çıkmasını önlemektir.CMV pnömonisi geliştikten sonra gansiklovir ve CMV-IgG kullanımına rağmen ölüm oranı % 50 nin üzerindedir.

#### KAYNAKLAR

1. R.H.Rubin and L.S.Young (editors). Clinical Approach to Infection in the compromised host. Kluwer academic/plenum publishers.Newyork, 2002.
2. G. P. Schechter, V. C. Broudy, M. E. Williams (editors). American Society of Hematology Education Program Book. Orlando, Florida, ABD, 2001.
3. R.E.de la Hoz,G.Stephens,C Sherlock. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients.Journal of Clinical Virology 2002; 25:1-12.
4. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2000; 6:659.
5. Goodrich JM,Mori M,Gleaves CA,et al:Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1991; 325 (23): 1601-1607.
6. Goodrich JM,Bowden RA,Fisher R,et al:Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med 1993; 118 (3):173-178.
7. Winston DJ,Ho WG, Bartoni K ,et al:Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo -Controlled,double blind trial. Ann Intern Med 1993; 118 (3):179-184.
8. Reed EC,Wolford JL,Kopecky KJ,et al:Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients.A randomised placebo-controlled trial.Ann Intern Med 1990; 112 (7): 505-510.
9. Bacigalupo A, Tedone E,Van Lint MT,et al:CMV prophylaxis with foscarnet in allogeneic bone marrow transplant recipient at high risk of developing CMV infections.Bone Marrow Transplant 1994; 13:783-788.
10. Prentice HG,Gluckman E, Powles RL, et al: Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation.European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group.Lancet 1994; 343 :749-753.
11. M.Boeckh,W.Leisenring,S.R Riddell et all .Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic transplants:Importance of viral load and T cell immunity. Blood 2003; 101,407-414.
12. Ringden O, Pihlstedt P,Volin L,et al:Failure to prevent cytomegalovirus infection by cytomegalovirus hiperimmune plasma: A randomised trial by the Nordic Bone Marrow Transplant Group.Bone Marrow Transplant 1987; 2:299-305.