

# POLYOMA VİRÜS ENFEKSİYONLARI



Dr. Serdar GÜL  
Kırıkkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



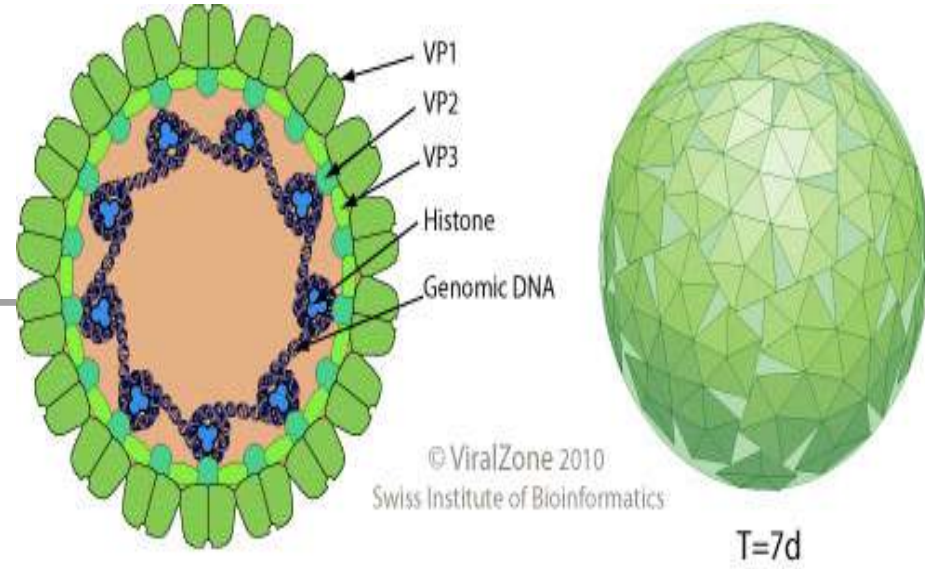


# Sunum planı

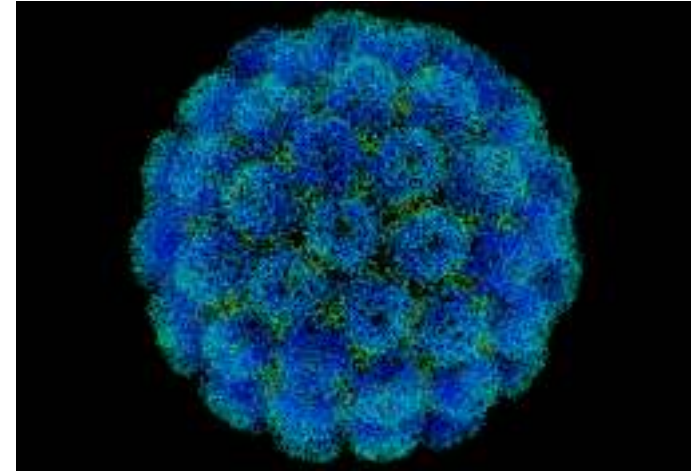
---

- İnsan polyoma virüsleri (BK,JC)
- Yaptığı hastalıklar
- Epidemiyoloji
- Tanı
- Tedavi
- Korunma

# Viroloji



- Küçük (45 nm)
- Zarfsız
- Sirküler çift sarmal DNA
- Polyoma viridae ailesi



# Viroloji

- Tür spesifik:
- İnsanda JCV, BKV
- Maymunda simnian virus 40 (SV 40),
- Farede mouse polyomavirus



SV 40



Mouse polyoma virüs



# İnsan Polyoma virüsleri

---

- JC virus, BK virüs
- Tüm dünyada yaygın
- Dünya genelinde BKV için %90, JCV için %86 seropozitiflik
- İmmunkompetan insanlarda hastalık yapmıyor

# THE LANCET

Volume 297, Issue 7712, 19 June 1971, Pages 1257-1260

Originally published as Volume 1, Issue 7712



## ORIGINAL ARTICLES

### CULTIVATION OF PAPOVA-LIKE VIRUS FROM HUMAN BRAIN WITH PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUCOENCEPHALOPATHY

BillieL. Padgett <sup>a, b</sup>, GabrieleM. Zurhein <sup>a, b</sup>, DuardL. Walker <sup>a, b</sup>, RobertJ. Eckroade <sup>a, b</sup>, BerthH. Dessel <sup>b</sup>

- JCV 1971 yılında PML gelişen Hodgkin lenfomalı bir hastanın beyin dokusunda izole edildi
- Hastanın isminin baş harfleri virüse verildi (John Cunningham)

# THE LANCET

Volume 297, Issue 7712, 19 June 1971, Pages 1253-1257

Originally published as Volume 1, Issue 7712



## ORIGINAL ARTICLES

### NEW HUMAN PAPOVAVIRUS (B.K.) ISOLATED FROM URINE AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SylviaD. Gardner <sup>a, b</sup>, AnneM. Field <sup>a, b</sup>, DulcieV. Coleman <sup>b</sup>, B. Hulme <sup>b</sup>

- BK virüs 1971 yılında böbrek nakli yapılmış ve üreteral stenoz gelişen bir hastadan izole edildi.
- Virüse hastanın baş harfleri verildi



# Yeni insan polyoma virüsleri

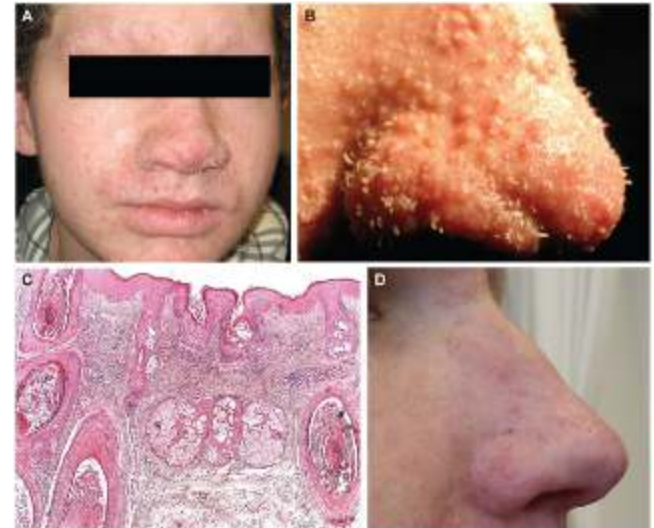
---

- WUPyV (Washington University)
- KIPyV (Karolinsa Institute)
- MWPyV (Malawi)
- STLPyV (st Luis)
- HPyV6, HPyV7, HPyV9, HPyV12, HPyV13



# Yeni insan polyoma virüsleri

- MCPyV (Merkel hücreli karsinom)
- TSPyV (Trikodisplazia spinuloza)





# İnsan Polyoma virüsleri

---

- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda:

JCV → PML

BKV → Nefropati, hemorojik sistit,  
ureteral stenoz

BKV allograft kaybına yol açabilir



# Epidemiyoloji

---

- Dünyada yaygın, izole populasyonlar dahil
- Primer enfeksiyon sonrası renal tübuler epitelde latent kalır
- JCV viremi sadece immun supresyonda
- JCV virürisi toplumda %20-30
- BKV virürisi sağlıklı insanda %0-20
- BKV virürisi immun supresyonda %10-60

# Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) ve JCV ilişkili hastalıklar

---

- PML 1958'de tanımlandı
- 1980'e kadar hematolojik malignitelerde % 0.07
- 1980'den sonra AIDS hastalarının % 5'i
- ART sonrası 0.6-1.3/1000 HIV pozitif hasta-yıl
- PML hastalarının % 82'si AIDS
- PML AIDS tanımlayıcı hastalık



# PML için risk faktörleri

---

- Solid organ transplantasyonu (% 2.8)
- Kronik inflamatuvar hastalıklar (% 0.95)
- SLE, otoimmün vaskülit
- Lenfoma, KLL, HSCT
- Son yıllarda monoklonal antikor kullanan (Rituximab, Natalizumab, Efalizumab)
- % 6 hastada risk faktörü bulunamıyor



# Patogenez

---

- JCV primer enfeksiyon asemptomatik
- Sağlıklı yetişkinlerin %39'unda tonsil dokusunda PCR ile JCV mevcut. Muhtemel giriş yolu oral veya solunum yolu
- Sağlıklı yetişkinlerde idrarda JCV saptanabiliyor
- Histopatolojik olarak JCV proteinleri böbrek epitel hücrelerinde gösterilmiş
- Kİ, beyin de PML olmadan PCR ile JCV DNA
- Muhtemelen bu bölgelerde latent

# Klinik durumlar:

## Klasik PML

---

- SSS beyaz cevherde multifokal demiyelinizasyon
- Lokalizasyona göre nörolojik defisit
- Nonspesifik semptomlar; koordinasyon bozukluğu, dengesizlik, kognitif bozukluk, görme problemi, ekstremitte parezisi...
- Optik sinir ve spinal kord genelde korunur
- Kortekse yakın lezyonda nöbet (%18)



# PML- IRIS

---

- ART sonrası HIV'li hastalarda
- ART sonrası 4 – 108 haftada
- %57 hastada MRI'da klasik PML'nin aksine contrast tutulumu, bozulmuş KBB
- Nadiren ölümcül olabiliyor



# JCV Granül hücreli nöronopati

- Serebellar granül hücreli nöron tutulum
- Serebellar atrofi, yürüyüş ataksisi, koordinasyon bozukluğu
- Demiyelinizasyon yok





# JCV Ensefalopati

---

- Hemisferik kortikal piramidal nöronların enfeksiyonu
- Lezyonlar gri cevherde sınırlı
- Kognitif bozukluk, afazi
- Kortikal örneklerden JCV izole edilebilir



# JCV Menenjitleri

---

- Tipik menenjit semptomları (ense sertliği, diplopi vs.)
- Primer enfeksiyon veya reaktivasyon?
- Menenjitlerde JCV rutin test edilmiyor, gerçek insidans belirsiz

<b>KLİNİK DURUM</b>	<b>Klasik PML</b>	<b>PML-İRİS</b>	<b>JCV-GCN</b>	<b>JCV-E</b>
<b>BAŞLANGIÇ</b>	Subakut	İmmün iyileşme	Kronik	Subakut
<b>MRI</b>	Asimetrik, iyi sınırlı, kontrast tutmayan subkortikal beyaz cevher lezyonları	Kontrast tutan lezyonlar ve kitle etkisi	Serebellar atrofi	Kortikal lezyonlar
<b>NÖROLOJİK SEMPTOMLAR</b>	Lezyonun yerine göre	Lezyonun yerine ve inflamasyona göre	Serebellar sendrom	Ensefalopati
<b>HİSTOLOJİ</b>	Beyaz-gri cevher birleşiminde demiyelinize lezyonlar, genişlemiş oligodentrositlerde astrositlerde JCV, enfekte hücrelerin yanında CD8 T lenfositler	PML'ye benzer demiyelinizasyon ancak belirgin inflamatuvar infiltratlar	Serebellum granül hücre tabakasında Fokal hücre kaybı alanları	Hemisferik kortekste fokal hücre kaybı alanları, genişlemiş piramidal nöronlarda JCV



# Tanı

---

- Histopatolojik veya klinik
- **Kesin tanı:** BOS'ta JCV PCR (+) veya biyopsi ile beyin dokusunda JCV proteinlerinin tespiti
- **Olası tanı:** MRI bulguları + klinik

# Görüntüleme

- BT veya MRI, MRI daha duyarlı
- Multiple beyaz cevher lezyonları
- Sıklıkla subkortikal beyaz cevherde veya serebellar pedinkülde atipik lokalizasyonlar (bazal gangliyonlar, talamus...)

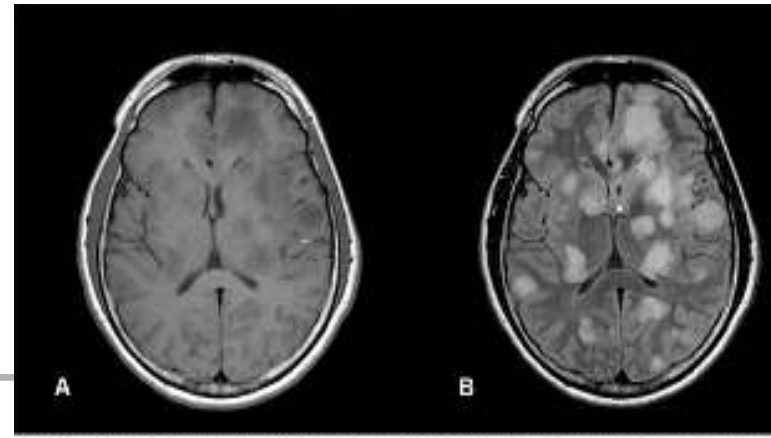
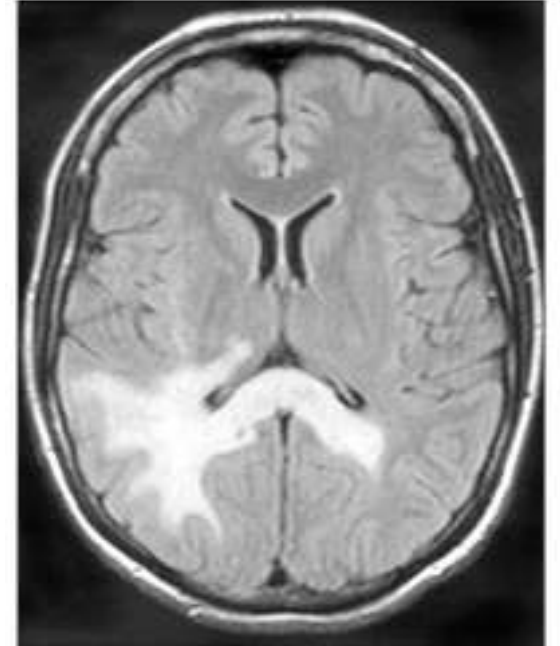
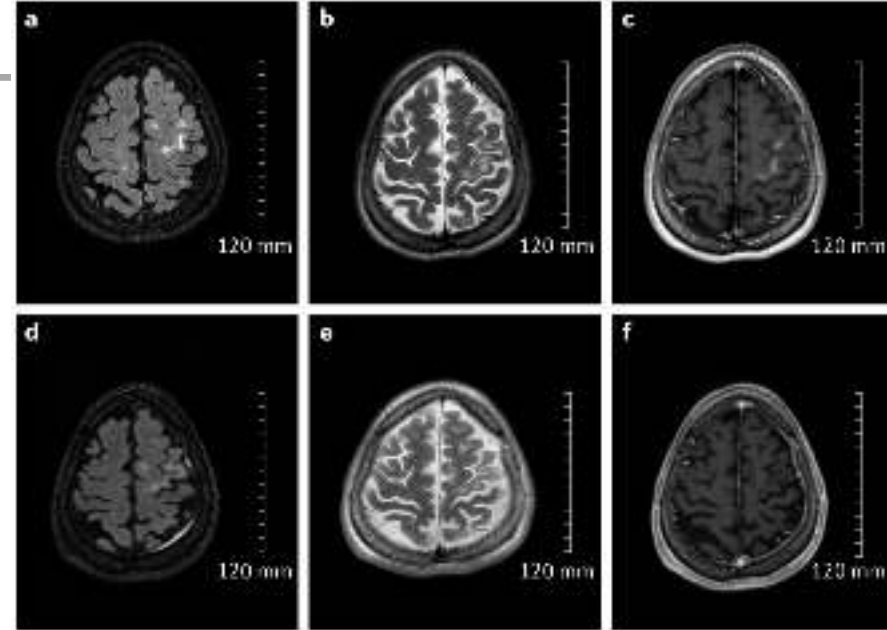


FIGURE 2 - Axial T1-weighted brain magnetic resonance imaging discloses multiple irregular hypointense lesions (A) without mass effect, which are better individualized in the FLAIR sequence (B).



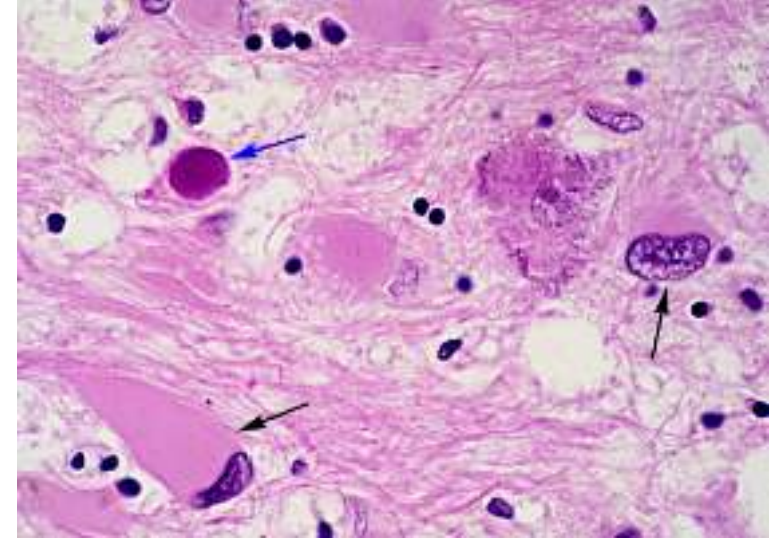
# Görüntüleme

- Korteks genelde korunur
- Kitle etkisi ve kontrast tutulumu yok
- MRI görüntüsü yaşam beklentisiyle ilişkisiz
- Kitle etkisi kötü prognoz
- Natalizumab ilişkili PML'de ve PML IRIS'te kontrast tutulumu



# Beyin Biyopsisi

- PML tanısında altın standart
- Duyarlılık: %64-96, özgüllük: %100
- Histoloji: demiyelinize alanlar, reaktif gliozis, genişlemiş atipik astrositler, miyelin ve hücrel debrisleri fagosite etmiş makrofajlar

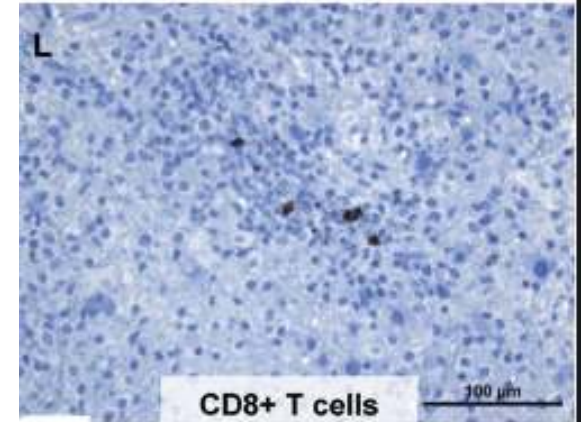
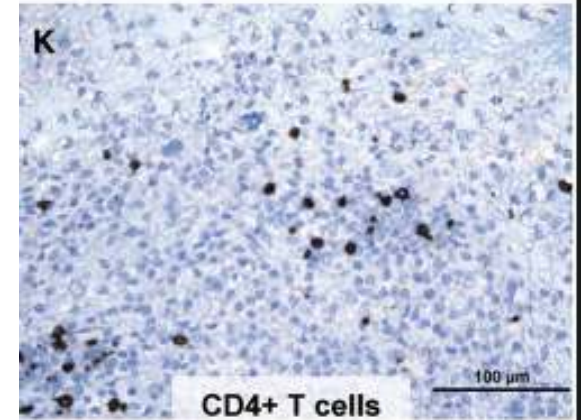
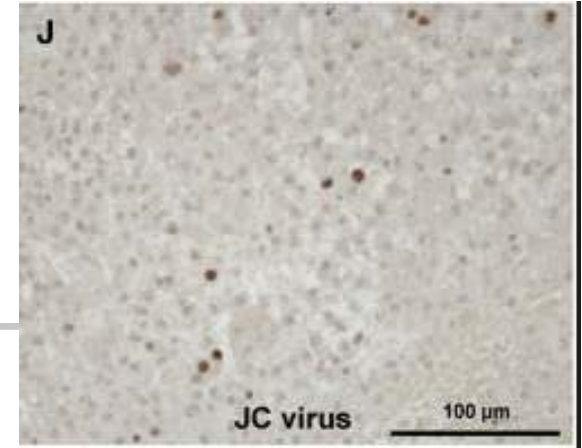


H-E Boyama, siyah ok; reaktif astrosit, mavi ok; genişlemiş oligodentrosit



# Beyin Biyopsisi

- Lezyonlar subkortikal alanlarda
- Enfekte astrositlerde JCV tespit edilebilir
- PML-IRIS: intraparenkimal ve perivasküler CD8 T lenfositler





# BOS PCR

---

- Biyopsi mümkün değilse
- BOS bulguları genellikle nonspesifik
- Hafif pleositoz, normal glukoz hafif artmış protein
- BOS JCV PCR, ART öncesinde duyarlılık %72-92, özgüllük %92-100
- ART sonrası duyarlılık %58, özgüllük aynı

# Prognoz

- Çoğu olgu fatal
- ART öncesi 1 yıldan uzun yaşam %10, ART sonrası %50
- BOS'ta düşük JCV yükü, kanda ve bosta tespit edilen immün, BOS'ta inflamatuvar yanıt gelişmesi iyi prognoz
- Humoral immün yanıt hastalığı önlemez
- Hücreyel immün yanıt çok önemli
- JCV spesifik CTL varlığında 1 yıllık survival %73
- PML lezyonlarında bir inflamasyon göstergesi olan miyoinositol yüksekliği iyi prognoz



# Tedavi

---

- Özgül tedavi yok
- ART'nin optimizasyonu ile 1 yıllık sağ kalım %10'dan %50'ye çıkıyor
- HIV negatif hastalarda immunsupresyonun azaltılması
- Özellikle hücresel immun sistem çok önemli

# Tedavi



---

- Citarabin in vitro JCV replikasyonunun önlüyor, klinik kullanımda etki ?
- Cidofovir in vitro SV 40 ve murine Polyomavirüs'e etkili ancak BKV ve JCV'ye etkisi net değil, klinik kullanım tartışmalı
- Mirtazapin (Remeron), 5-HT<sub>2A</sub> reseptör blokeri ?
- Meflokin, hücre kültüründe JCV replikasyonunu önlüyor, klinik çalışmalarda etkisiz

# Tedavi

- İnflamatuvar PML'de beyin ödemi, kitle etkisi ve herniasyon riski varsa kısa süreli kortikosteroid
- Sonuç olarak PML-IRIS'te steroid kullanımı için net bir rehber yok
- Steroid sadece IRIS'e bağlı klinik ve radyolojik kötüleşme olan, hayati tehlike içeren herniasyon riskinde kullanılmalı
- HIV'li hastada steroid tedavisi alırken ART'yi kesmek için kanıt yok

# Nefropati ve BKV ilişkili hastalıklar - Epidemiyoloji

- BKV ilişkili nefropati transplant hastalarında %1-10, nativ böbrekte çok nadir
- Ortalama 44 hafta içinde (24 hafta civarı)
- Potent immünsüpresifler (tacrolimus) ile prevalansı artmakta
- 1 yıldan sonra risk belirgin azalıyor
- BKV ilişkili üreteral stenoz böbrek transplant hastalarında %3
- En sık BKV ilişkili durum; hemorojik sistit, Kİ nakil alıcılarında %10-25

# Patogenez



---

- Primer enfeksiyon çocuklukta, asemptomatik
- Böbrekte latent
- Asemptomatik virüsünün çoğu zararsız
- Medikal immünsupresyon gibi nedenlerle böbrek hücrelerinde BKV reaktivasyonu
- Reaktivasyon sonucu enfeksiyon ve böbrek tübüler epitel hücrelerinde lizis ve nekroz
- Lizis ve nekroz sonucu renal disfonksiyon





# Klinik durumlar: Nefropati

---

- BKV genitoüriner sistem tropizmi
- HIV, renal transplant hastalarında intersitisyel nefrit
- Renal allograft hastalarında immün süpresif tedaviyle ilişkisiz nefropati
- Yüksek verici BKV antikoru, verici ve alıcıda (HLA)-C7 sınıf 1 alel yokluğunda viremi ve virüri daha sık



# Nefropati

---

- Nefropati için risk faktörleri: ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, üreteral stent
- 6 gün – 5 yıl arasında, ortalama 10-13 ay
- Kliniği graft rejeksiyonu gibi, semptom olmadan giderek artan serum kreatinin değeri
- Bazen ateş ve hematüri
- BKV antikor düzeyi artar ancak hastalıktan korumaz

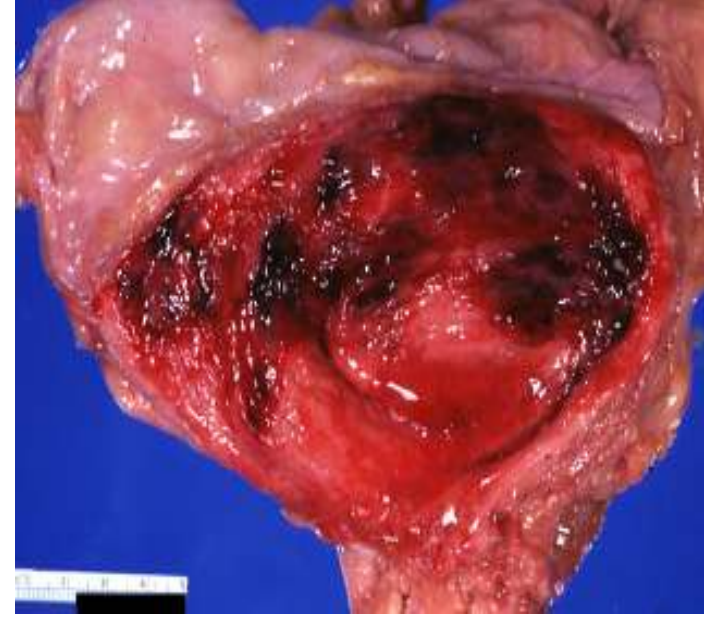
# Üreteral stenoz

- Renal transplant hastalarında transplante böbrek innerve olmadığından genelde ağrı ve rahatsızlık olmaz
- Üriner obstüksiyon
- Serum kreatinin düzeyinde artış



# Hemorojik sistit

- BKV üriner sistem tropizmi, HSCT hastalarının yarısında 2 ay içinde virüri
- Hemorojik sistit vakalarının çoğu allojenik HSCT alıcısı ve greft versus host mevcut, bu da patogeneizde immün rekonstitüsyonu düşündürüyor





# Hemorojik sistit

---

- Myeloablasyon, BK virürisi ve hemorojik sistit için risk faktörü
- HSCT hastalarında hematüri, disüri, urgency, sık idrara çıkma suprapubik hassasiyet varlığında BKV ilişkili hemorojik sistit düşünülmeli
- Ciddi kanama ve pıhtı varsa obstrüksiyon ve renal yetmezlik gelişebilir

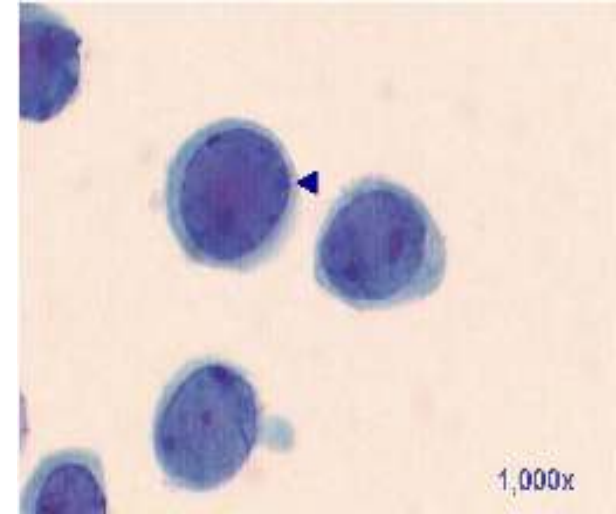
# Renal sistem dışındaki enfeksiyonlar

- Ekstrarenal yayılım çok nadir, bağışıklığı baskılanmış hastalarda: Ensefalit, Pnömoni, Pnömonit vakaları bildirilmiştir



# Tanı – idrar PCR

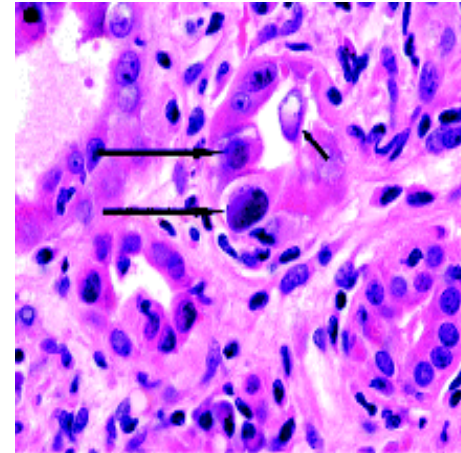
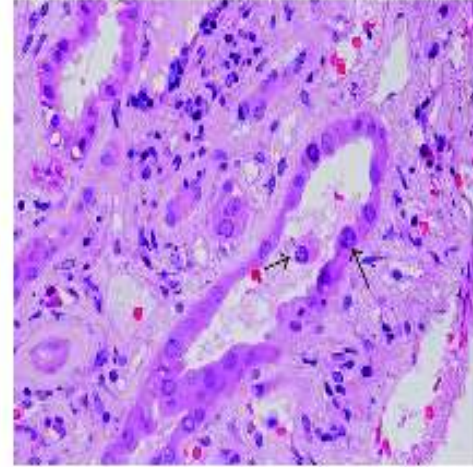
- Uygun klinik, BK virürisi ve renal yetmezlik BKV ilişkili nefropati tanısı için yeterli
- Kalıcı virüri; en az iki ardışık örnekte virüs tespiti, viremi habercisidir, viremi gelişmesi için %100 duyarlı, %94 özgüldür
- İdrarda tuzak hücresi (decoy cell) önemli ancak JCV ve Adenovirüste'de olabilir
- İdrarda BKV PCR hemorojik sistitte duyarlı, özgül değil



Pap. Boyası, tuzak hücresi, genişlemiş nükleus, Tek, geniş bazofilik intranükleer inklüzyon

# Renal biyopsi

- Nefropati tanısında sık kullanılır
- Tübüler epitelde viral replikasyon, geniş intranükleer inklüzyonlar
- Medulla ve distal tubullerde, proksimal tubullere ilerler
- **Fokal tutulum**, %30 hastada yanlış negatiflik





# Plasma PCR

- BKV ilişkili nefrofati tanısından çok dışlamak için
- Negatif prediktif değer: %100  
pozitif prediktif değer %50
- Viral yük önemli, BK viral yük 10 000 copy/mL  
üzerindeyse duyarlılık ve özgüllük %93
- Nefropatinin aksine hemorojik sistitte ve üreteral  
stenozda BKV kanda genelde tespit edilmez
- HSCT hastalarında BK viremisi HSCT sonrası renal  
yetmezlik gelişimi için bağımsız risk faktörü

*Am J Transplant.2004;4:2082-2092.*

*Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1038-1048.e1.*



# Prognoz

---

- BKV ilişkili nefropati, %1-10 greft kaybı
- Biyopside hafif sitopatik değişiklikler, minimal inflamatuvar infiltrat ve fibroz iyi prognoz
- Virüri ve vireminin taranıp erken teşhisi, immunsupresif tedavinin azaltılması nefropati insidansında azalma
- Serumda yüksek BKV yükü, gecikmiş tanı, tacrolimus kullanımı kötü prognoz



# Tedavi - nefropati

---

- Spesifik antiviral yok
- İmmünsüpresyonun azaltılması, greft rejeksiyon riskiyle dengelenmesi
- Cidofovir, kinolonlar, İVİG ?
- BKV plazmadan temizlenmesi, renal dokudaki patolojinin düzeleceğinin göstergesi

# Üreteral stenoz

- İmmün supresyonun azaltılması
- Obstrüksiyon gelişmişse cerrahi





# Hemorojik sistit

---

- Tedavi semptomatik
- Mesane irrigasyonu, analjezi, hiperhidrasyon, zorlu diürez
- Plt 50 000/mm<sup>3</sup>, hematokrit %25'in üzerinde olacak şekilde transfüzyon
- İntraveziküler cidofovir?
- HSCT hastalarında ciprofloksasin profilaksisi?

# ÖZET

- Polyoma virüsler (BKV, JCV) doğada yaygın
- Primer enfeksiyon çocuklukta, böbrekte latent
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon
- JCV; PML, BKV; nefropati, üreteral stenoz, hemorojik sistit
- Tanıda biyopsi ve PCR
- Spesifik tedavi yok
- Erken teşhis ve immunsupresyonun azaltılması önemli

# Dinlediğiniz İçin Teşekkürler

