

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

con il Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

Aula Magna "C. Golgi"
& WEBINAR

28 settembre 2022

*Angela Di Matteo e
Anna Colombo*

EPATITE FULMINANTE DA HSV: diagnosi e profilassi di infezioni virali nel trapianto

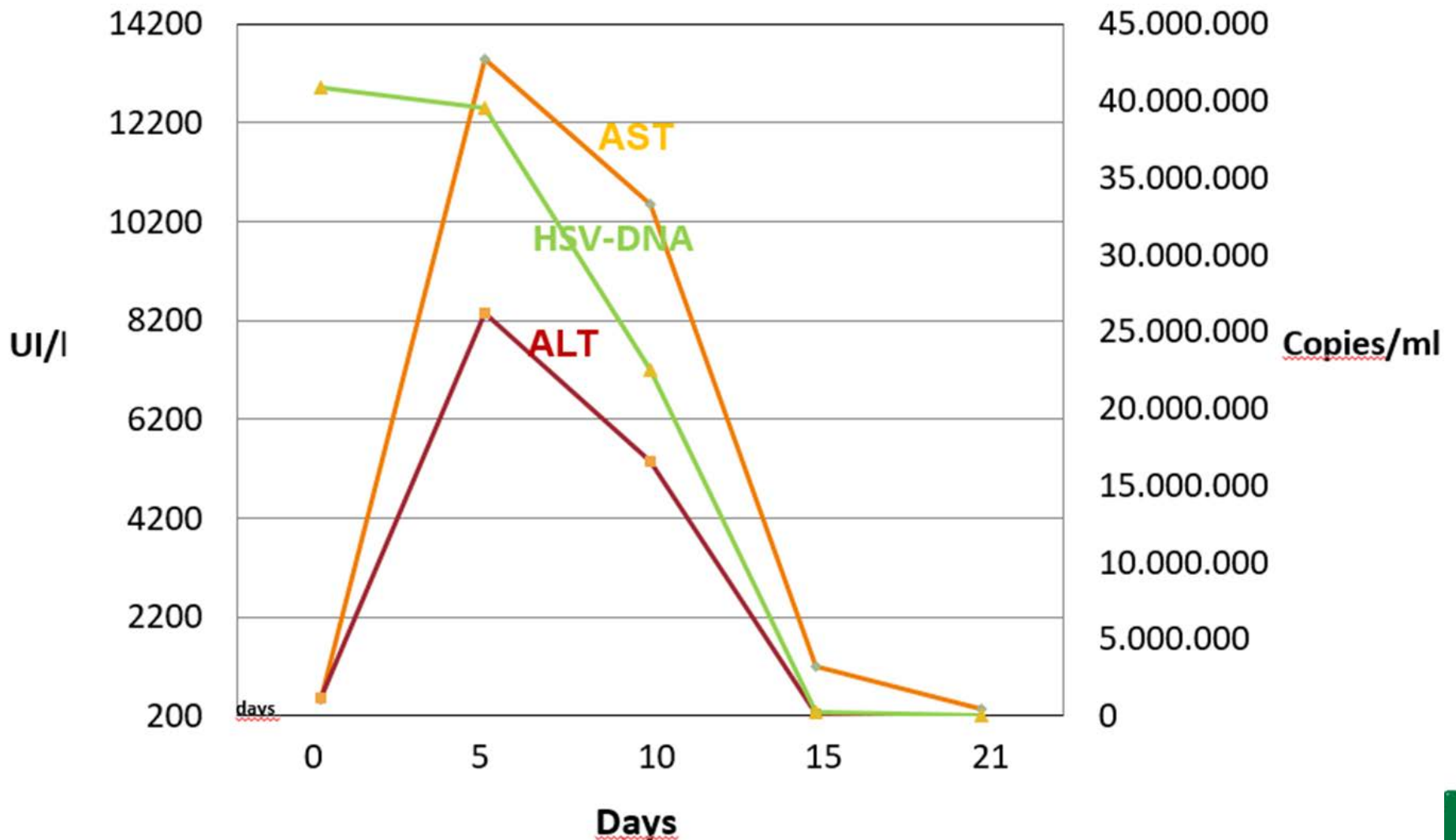


Caso1

- Donna di 54 anni con quadro clinico di epatite severa (AST 3.539 UI/L, ALT 3350 UI/L). 7 anni prima trapianto allogenico di midollo per Leucemia Mieloide Acuta. 3 giorni prima febbre, disuria, ritenzione urinaria acuta. Nessuna lesione cutanea e mucosa.
- In 48 ore, escluse eziologie più comuni di epatite, un'enorme carica di HSV-DNA fu evidenziata nel plasma (40 Milioni copie/ml).
- Aciclovir 10 mg/Kg/8 ore iniziato al giorno 2, Foscarnet (90 mg/Kg/12 ore) aggiunto al giorno 5 poiché la riduzione della carica virale era lenta, il quadro biochimico e clinico in rapido deterioramento (AST 13.495 UI/l, ALT 8345).



Case 1: liver function and HSV-DNA



Storia clinica caso 1

- Data di nascita 1956
- *Diagnosi: Leucemia acuta mieloide* in 1 RC dopo seconda linea di terapia
- *Data TMO: 31/10/2003*
- *Tipologia TMO: Trapianto allogenico di CSE sm.*
- *Donatore* MUD, con HLA diverso in locus C e DP BPB1

Complicanze post Trapianto

- *GVHD acuta precoce* il 2/11/2003 (Grado 2, Cute)

Tp steroide 2mg/Kg e CSA

- *cGVHD Progressiva* 10/02/2004

- *CMV Antigenemia pos. Inizia therapy-preemptive* con Ganciclovir

- 07/11/2003-11/12/2003

- 25/12 /2003-05/01/2004

- 22/01/04-29/01/2004

- A 100g dal TMO : RC, Chimerismo emopoietico full Donor

- Marzo 2004 sospende CSA continua con terapia steroidea. Prosegue profilassi per Herpes con *Aciclovir 400 mg x2*



Complicanze post Trapianto

➤ **GVHD acuta precoce** il 2/11/2003 (Grado 2, Cute)

Tp steroide 2mg/Kg e CSA

➤ **GVHD Cronica Progressiva** il 10/02/2004

➤ **CMV** Antigenemia pos. Inizia therapy pre-emptive con Ganciclovir ev

07/11/2003-11/12/2003

25/12 /2003-05/01/2004

22/01/04-29/01/2004

A 100g dal TMO: RC, Chimerismo emopoietico full Donor

Marzo 2004 sospende CSA continua con terapia steroidea. Prosegue profilassi per Herpes con **Aciclovir 400 mg x2**

➤ **Quadro clinico di cGVHD severa**

2008 Sindrome nefrosica, sindrome disventilatoria ostruttiva di lieve entità,

13/06/2008: **Riattivazione di VZV trattata con valaciclovir** 1 gr ogni 8 ore

02/04/2010 disuria ritenzione delle urine e rialzo delle transaminasi

Ricovero malattie infettive



Caso 1

Il decorso clinico fu complicato da leucopenia, porpora trombotica trombocitopenica, versamento pleurico, edema polmonare, arresto cardiaco con trasferimento in Terapia Intensiva.

Tuttavia le condizioni cliniche della paziente migliorarono progressivamente, con completo recupero della funzionalità epatica in 14 giorni.

Herpes simplex Virus tipo 1 isolato da plasma, biopsia gastrica, mucosa vaginale.

24 mesi dopo la dimissione HSV-DNA in bassa carica era ancora evidenziabile nel plasma, profilassi secondaria con aciclovir (400 mg TID) tuttora in corso

Anticorpi HSV-1 specifici presenti prima di BMT, “persi” in seguito (sierostato donatore verso HSV non noto, verosimilmente negativo), sieroconversione “de novo” verso HSV-1



Caso 2

- Donna di 18 anni con Artrite Reumatoide sieronegativa , trattata nei 2 anni precedenti con anti-TNF (Adalimumab) e methotrexate.
- Giorno 0 Pronto Soccorso quadro simil-pelviperitonite, sospettata PID, ceftriaxone e doxiciclina, possibili lesioni genitali, il ginecologo aggiunge dosaggio sub-terapeutico di aciclovir. Nei successivi 6 giorni nausea vomito addominalgie leucopenia, trombocitopenia. Al giorno 8 soporosa, AST 2000 UI/l, ALT 1200 UI/l, PT 53%. Nel sospetto di epatite da farmaci sospendo trattamento, compreso aciclovir. Epatosplenomegalia, non lesioni genitali, minime vescicole palmo mano, mucosa orale. Nel sospetto di epatite da HSV inizia aciclovir .



Caso 2

- Dopo 48 ore il sospetto clinico è confermato da isolamento di HSV-2 da vescicola palmo mano, e da positività HSV-DNA da plasma, carica virale 95.000 copie/ml.
- Il quadro clinico e bioumorale migliora rapidamente.
- Al giorno 14 indici bioumorali nella norma, HSV-DNA 22.000 copie/ml
- Giorno 30 HSV-DNA 1.700 copie/ml, giorno 60 HSV-DNA non rilevabile nel plasma. La paziente continua profilassi secondaria con Aciclovir 400 mg TID.
- Dopo la guarigione clinica sierconversione verso HSV-2, confermata infezione primaria.



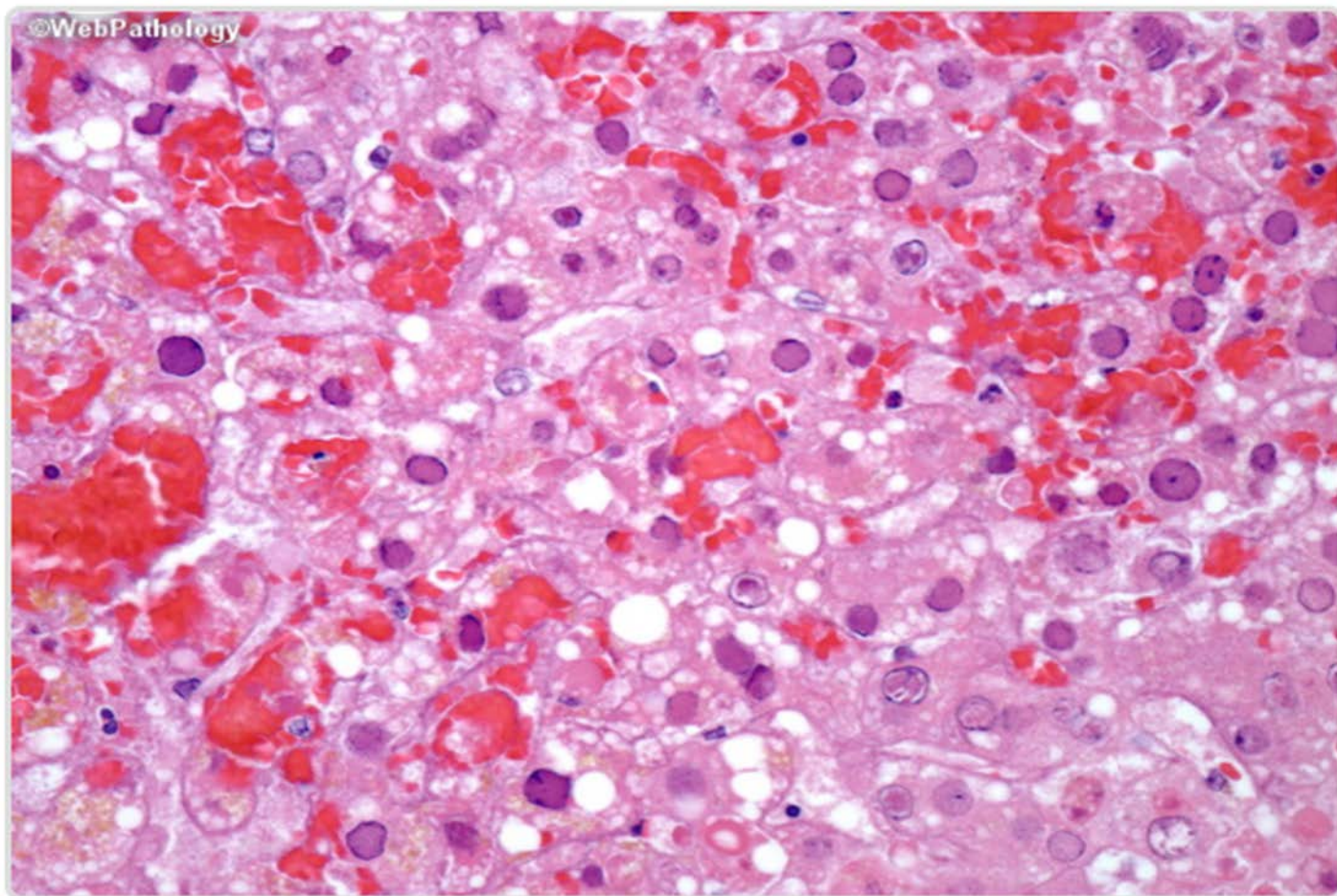
EPATITE FULMINANTE DA HSV

- **L'epatite fulminante è una complicanza rara dell'infezione da HSV , dovuta a replicazione iperacuta del virus con diffusione sistemica. Rappresenta l'1% delle epatiti fulminanti e meno del 2% di tutte le cause virali di epatite fulminante (Norvell JP, Blei AT Liver Transplantation 2007; 13:1428-1434)**
- **Agenti eziologici sia HSV-1 che HSV-2. Le tipiche lesioni orali e/o genitali si repertano solo nel 30% dei casi, anche se talvolta si identificano sparse lesioni cutanee. Assenza di presentazione clinica specifica; l'infezione da HSV dovrebbe essere considerata in diagnosi differenziale di ogni epatite fulminante "idiopatica" (Pinna AD, Rakela J, Fung JJ Dig Dis Sci.2002; 47(4):750**
- **Originariamente associata al contesto clinico del trapianto di midollo e/o di gravi patologie ematologiche (Johnson JR et al, 1992, CID; 14:38-45) e di trapianto di fegato (Montalbano et al Transplantation Proceedings, 2005; 37:4393-4396)**
- **A maggior rischio neonati, pazienti che assumono steroidi, persone con HIV, con neoplasie soprattutto ematologiche, e donne in gravidanza (Kalix RX, Campbell KH. Acute Herpes Simplex Virus Hepatitis in Pregnancy .Obstet Gynecol 2020; 135:396.**
- **L'epatite da HSV costituisce una causa precoce di morte nella fase precoce dopo trapianto di fegato (Kusne S. et al Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. J Infect Dis 1991; 163:1001 Rari casi nell'immunocompetente, nel corso di infezione primaria.**

EPATITE FULMINANTE DA HSV

- **Considerata a decorso quasi invariabilmente fatale.**(Pellis  M J Hepatol 2000; 32(1)170.Possibile prognosi migliore popolazione pediatrica. (Moldovan B J Hepatol 2011,55(6): 1222-1226.;Pietrucha-Dilanchian P, et al. Transpl Infect Dis. 2013. PMID: 2992-3691 Review.
- **Pi  recentemente, con l'introduzione di tecniche di diagnostica rapida basate sull'amplificazione del DNA,   migliorata la tempestivit  diagnostica e terapeutica (aciclovir, foscarnet antivirali NON RECENTI)** Chaillon A et al J Med Virol. 2012;84(3):457. Nienaber JH, McNamara DR, Banerjee R, Pritt BS, Karre T, Sohail MR. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Feb;72(2):181-4.
- **Maggiore variabilit  pazienti e spettro clinico, possibile miglior prognosi** (Schimmenti A, Furione M,Di Matteo AM A new,wider clinical spectrum for fulminant hepatitis from Herpes Simplex Virus. A more favourable outcome is possible even in bone marrow transplant recipients .



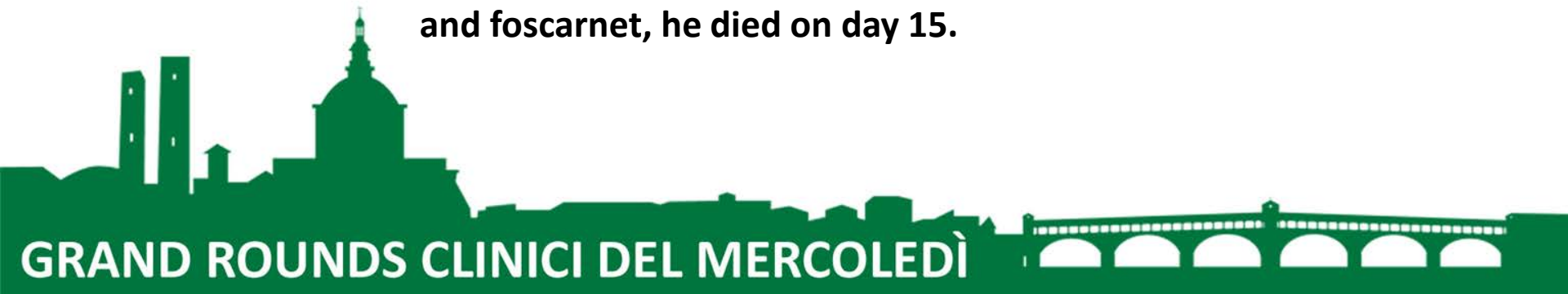


Comments:

HSV hepatitis is an uncommon infection that occurs in the third trimester of pregnancy or in immunosuppressed patients. Histologic features include zones of coagulative necrosis with viral cytopathic effects in adjacent viable hepatocytes, such as intranuclear inclusions (eosinophilic Cowdry type A or basophilic Cowdry type B) surrounded by clear halos with peripheral chromatin margination (ground-glass nuclei). Viral particles can be identified within hepatocytes and specific immunostains are available to exclude other viruses (e.g. CMV), which are especially helpful in the setting of immune compromise.

Caso prototipico di epatite acuta da HSV: epatite fulminante nel contesto di HSV disseminata in trapianto di midollo CASO 3

A prototypical case was that of a 52 years old male BMT-recipient for acute myeloid leukemia. He received intrathecal methotrexate and panencephalic irradiation for CNS relapse. A severe mucositis developed at day 10, with fulminant hepatitis and interstitial pneumonia. HSV-DNA was detected in faringeal and ocular swabs, and blood (191×10^6 copies/ml). Despite the early association of acyclovir and foscarnet, he died on day 15.



Real-time Polymerase chain reaction

Polymerase chain reaction — Real-time HSV polymerase chain reaction (PCR) assays have emerged as the most sensitive method to confirm HSV infection in clinical specimens obtained from mucocutaneous sites, including oral and genital ulcers. Detection of HSV with PCR is more sensitive than culture. However, the sensitivity of the PCR assay is dependent on the amount of virus present; as an example, the sensitivity has been reported to be >95 percent with $\geq 3 \log_{10}$ copies/mL of HSV present. The sensitivity can also vary depending upon the assay that is used, and multiple different PCR assays are available in clinical laboratories.

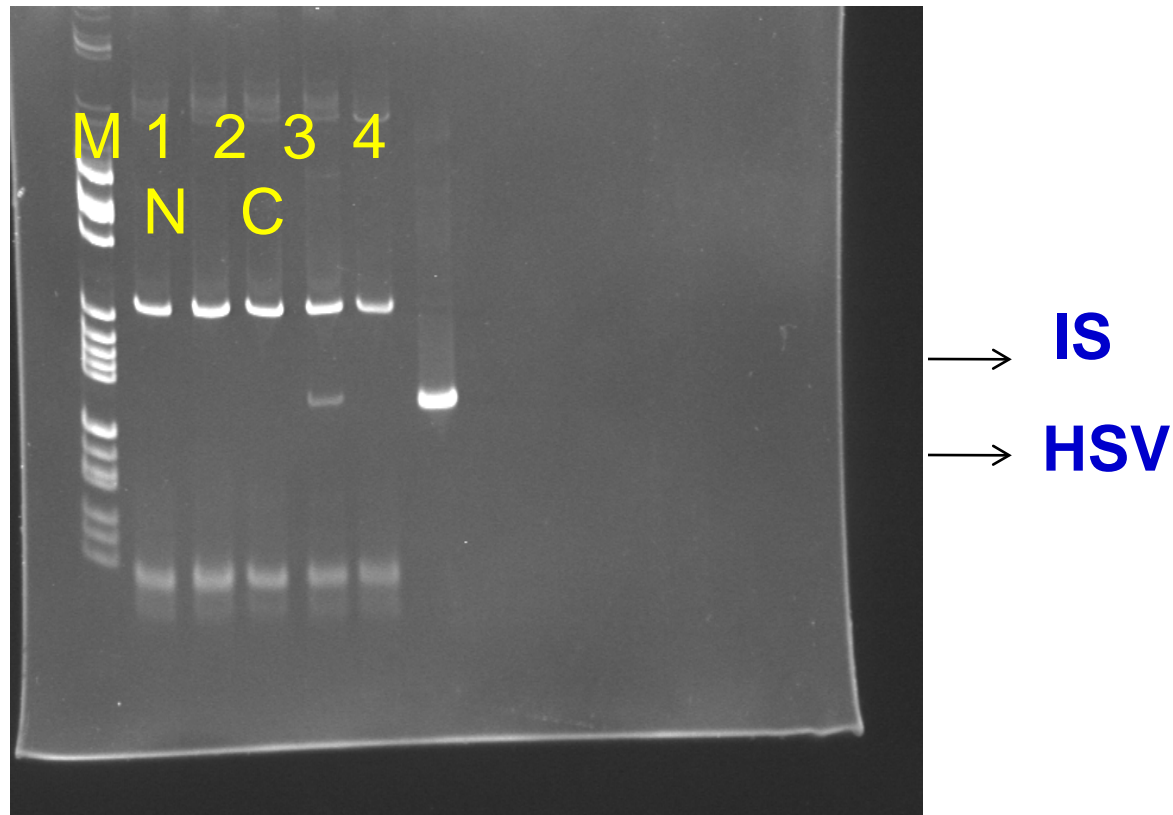
In addition to mucocutaneous disease, detection of HSV DNA in cerebrospinal fluid (CSF) by PCR has become the standard for the diagnosis of HSV meningitis and encephalitis. In patients with encephalitis, PCR testing on CSF offers rapid results with high sensitivity and specificity compared with brain biopsy specimens.

PCR may also be utilized to test vitreous fluid for HSV in the setting of acute retinal necrosis .



Herpes Simplex Virus DNA

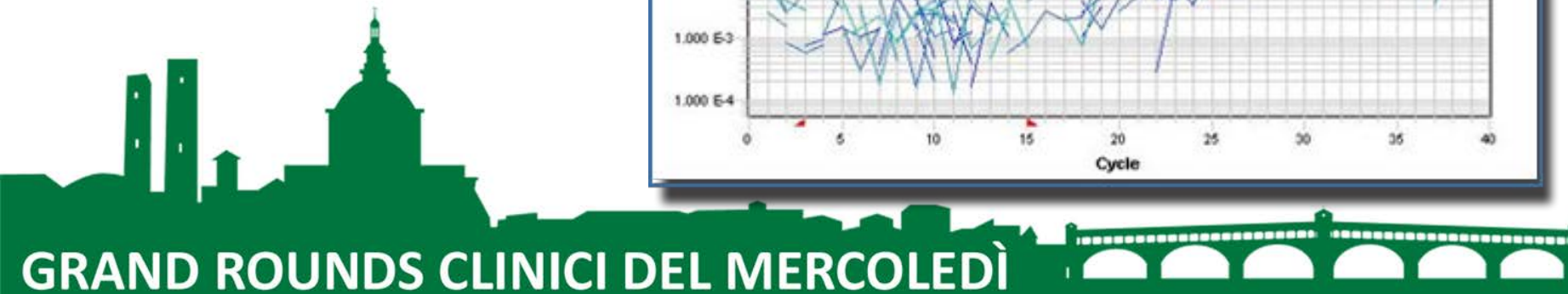
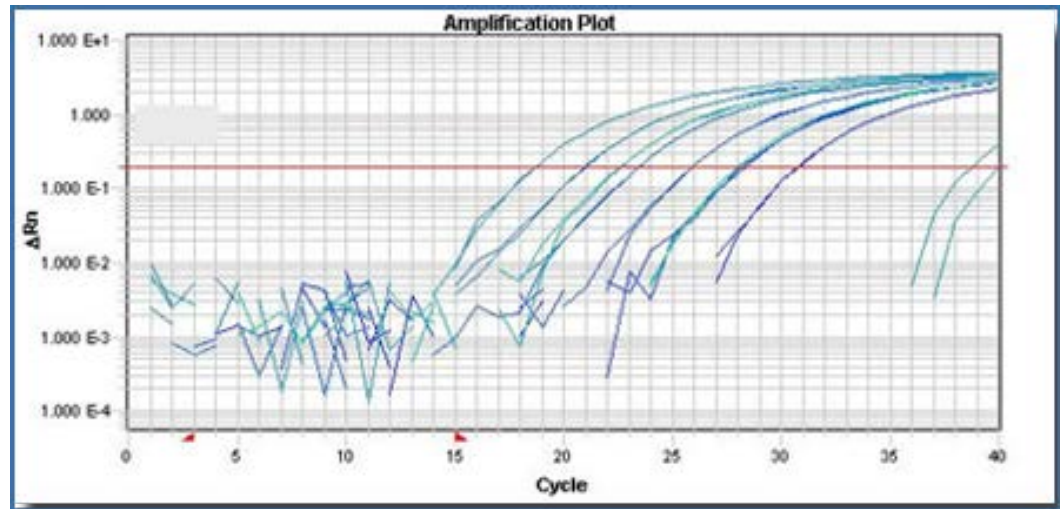
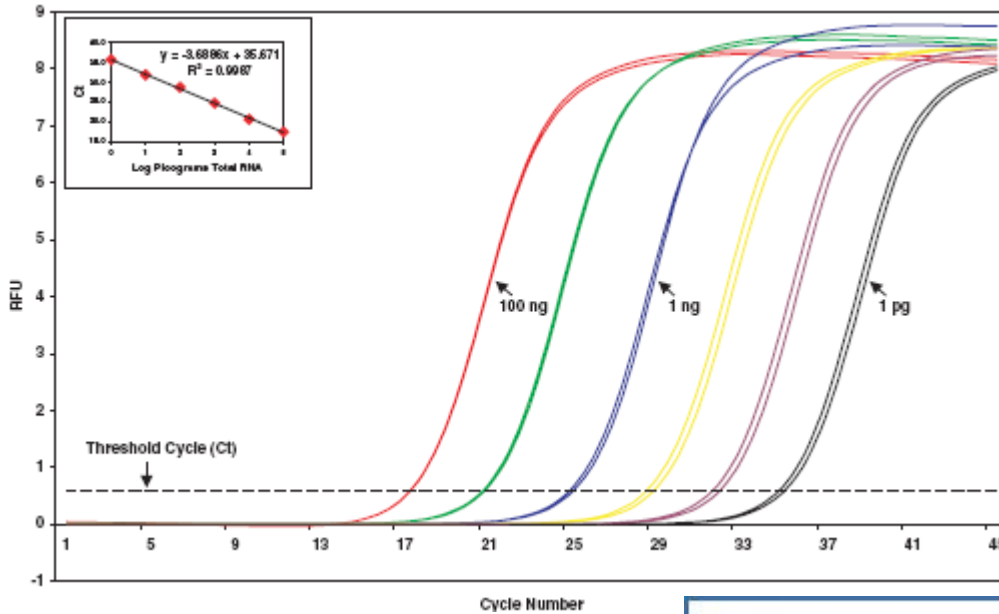
(PCR - gene DNA polimerasi)



M, marcatore di peso molecolare; N, controllo negativo; C, controllo positivo;

IS, controllo interno di amplificazione; HSV, herpes simplex virus.

Herpes Simplex Virus DNA (real time PCR)



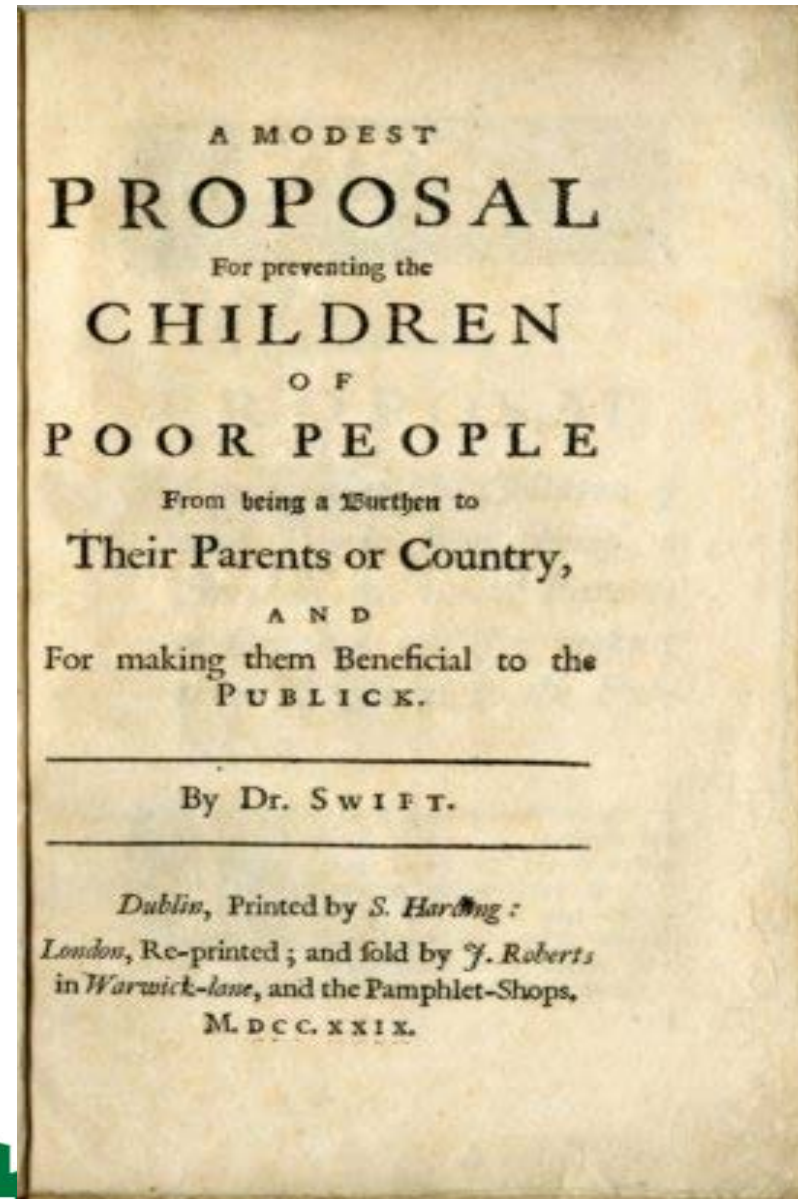
Metodologia diagnostica

- **Caso 1 sospetto diagnostico innescato da dettaglio anamnestico riferito da paziente :rapporto sessuale coniuge con herpes labialis, considerazione caratteristiche dell'ospite (trapianto allogenico di midollo, ancorché remoto)**
- **Caso 2 sospetto diagnostico innescato da caratteristiche dell'ospite (immunodepressa per terapia con anti-TNF e methotrexate) esordio con dolore addominopelvico e ritenzione urinaria acuta (primo-infezione erpetica genitale) , ricercato a posteriori dettaglio anamnestico di (primo) rapporto sessuale**
- **In entrambi i casi la rapida accessibilità di PCR per HSV-DNA ha consentito rapida dimostrazione di HSV-DNA nel plasma; la determinazione quantitativa (carica virale nell'ordine di 10^5 - 10^8) ha consentito di stabilire nesso eziologico solido, parallelismo con indici di epatocitolisi, ed, in seguito, puntuale monitoraggio in corso di terapia**



Modesta proposta

- Includere un uso più anticonvenzionale di test biomolecolari nella pratica clinica, guidato dal clinico
- Criterio critico nell'interpretazione dei risultati di amplificazione da liquidi biologici e tessuti, integrare dato laboratoristico con dato clinico, anatomopatologico, considerazioni patogenetiche
- Valorizzare determinazione quantitativa nei test biomolecolari (soprattutto nelle infezioni virali)
- In almeno un caso includere PCR per HSV-1 e -2 di routine nel pannello di test molecolari utilizzati nella sepsi neonatale



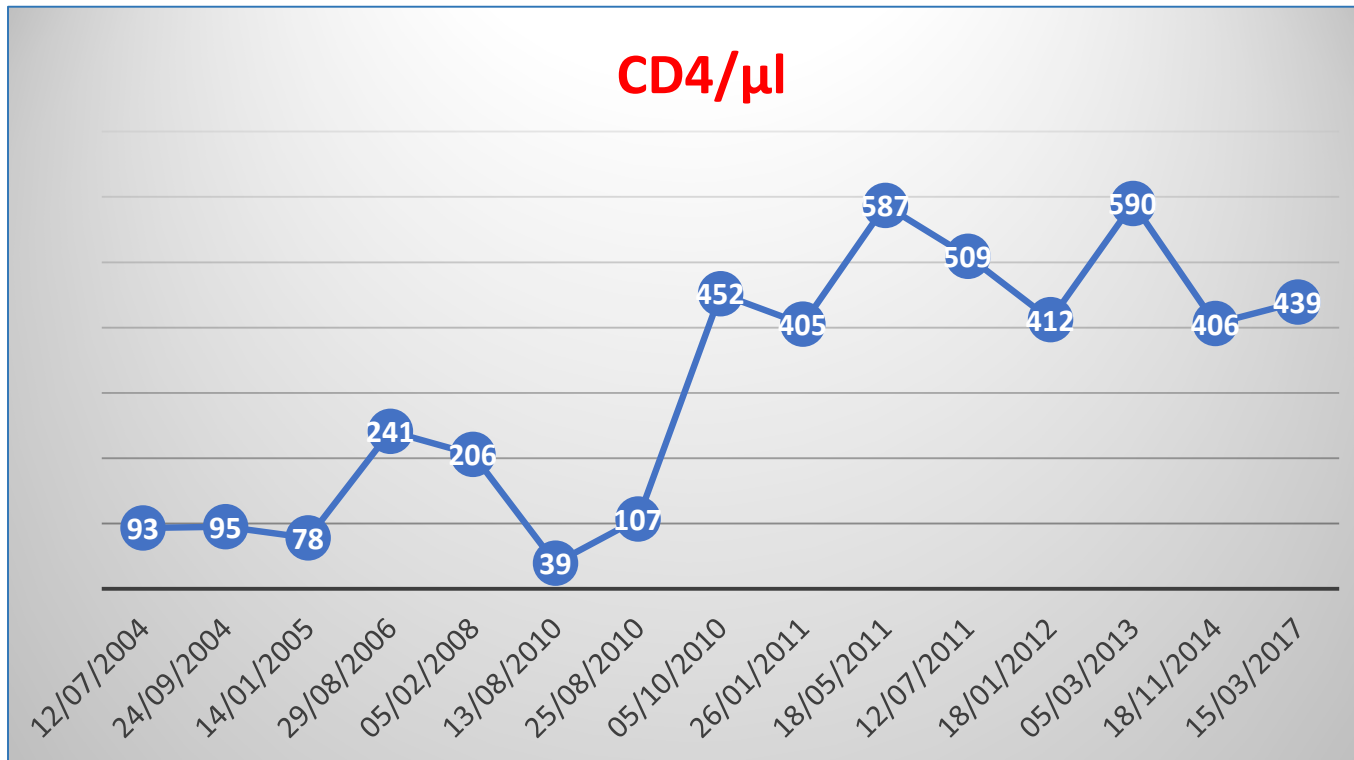
Considerazioni

- Usare di più e più disinvoltamente PCR
- Perseguire una maggiore conoscenza e studio dell'immunoricostruzione nei trapianti soprattutto se di midollo e staminali, ma anche dei pz trattati con immunosoppressori
- Utile studio di immunità cellulare virus-specifica
- Per ottimizzare PROFILASSI e TERAPIE
- Considerazioni su vaccinoprofilassi : RZV nuova opportunità, col caveat dei rimanenti virus erpetici



Caso 1 cinetica ricostituzione immunità cellulare

Immuno-ricostituzione



HZ Vaccine

Recombinant Vaccine

Characteristic	RZV ^[c]
Vaccine type	Recombinant VZV gE, adjuvanted
Vaccine composition	2 components: 1. Lyophilized gE antigen 2. AS01 _B adjuvant suspension
Storage	+2°C to +8°C
Shelf life	36 mo from the date of manufacture when stored at +2°C to +8°C
Dosage and administration	2 doses IM in deltoid region of the upper arm, 2-6 mo apart; 0.5 mL/dose

Not all HZ vaccines are available in all countries. This IME is intended for HCPs from countries where those are licensed.
gE, glycoprotein E; IM, intramuscular; RZV, recombinant zoster vaccine.
Harbecke R, et al. J Infect Dis. 2021;224(12 Suppl 2):S429-S442.



RZV

Efficacy After AHSCT



Results

VE Against HZ, %	
Overall ^[a]	68.2
18-49 y of age ^[b]	71.8
≥ 50 y of age ^[b]	67.3

VE Against Complications, % ^[b]	
PHN	89.3
Other HZ complications	77.8
HZ-related hospitalizations	84.7

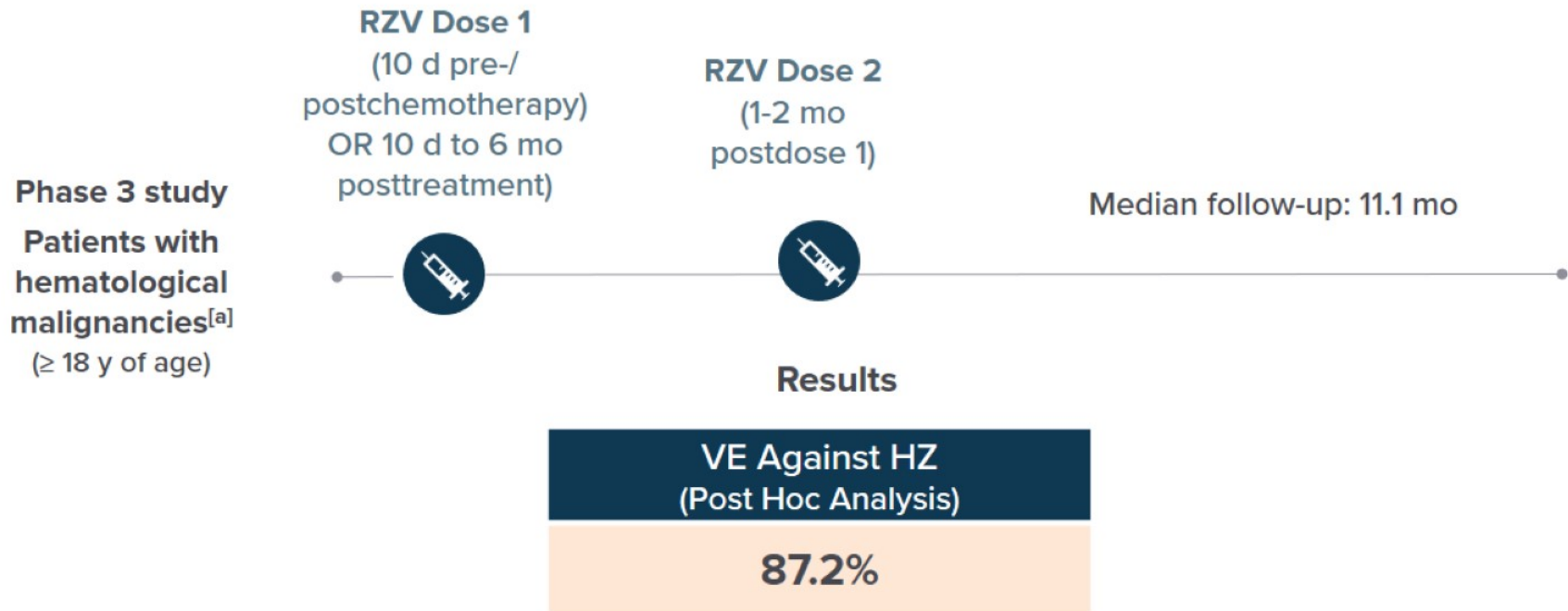
Not all HZ vaccines are available in all countries. This IME is intended for HCPs from countries where those are licensed.

AHSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

a. Bastidas A, et al. JAMA. 2019;322:123-133; b. EMA. 2021. Accessed March 3, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_en.pdf

RZV

Efficacy in People With Hematologic Malignancies



Not all HZ vaccines are available in all countries. This IME is intended for HCPs from countries where those are licensed.
Dagnaw AF, et al. Lancet Infect Dis. 2019;19:988-1000.