



Infecciones virales en TPH alogénico

Fátima Mirás Calvo

24 Febrero 2011

Curso Hematólogos Jóvenes AGHH

GUIDELINES

**Guidelines for Preventing Infectious Complications
among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:
A Global Perspective**

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

GUIDELINES

**Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with
hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second
European Conference on Infections in Leukemia**

J Styczynski^{1,9}, P Reusser^{2,9}, H Einsele³, R de la Camara⁴, C Cordonnier⁵, KN Ward⁶, P Ljungman⁷
and D Engelhard⁸, for the European Conference on Infections in Leukemia

**Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus
(HHV-8) infections in patients with hematological malignancies
and after SCT**

P Ljungman, R de la Camara, C Cordonnier, H Einsele, D Engelhard, P Reusser, J Styczynski and
K Ward, for the European Conference on Infections in Leukemia¹

Table 2. Summary of Changes Compared to the Guidelines Published in 2000 [1]

Major Changes	Starting Page
Updated background on immune recovery following HCT including differences based on conditioning regimen and stem cell sources	7
Changes to the Bacterial Section	
1) Quinolone prophylaxis is recommended for patients with neutropenia expected to last ≥ 7 days (BI)	14
2) Added recommendations regarding Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI) (in addition to the section in Infection Prevention and Control)	15
3) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
a) Contact precautions now an AIII (prior BIII)	
b) Antimicrobial prophylaxis in patients with GVHD now an AIII (prior BIII)	
c) Vaccination with PCV now a BI recommendation (prior BIII)	
Changes to the Fungal Section	
1) Micafungin is an alternative for prevention of candidiasis during preengraftment (BI)	32
2) Voriconazole and Posaconazole may be used for prevention of candidiasis postengraftment (BI)	33
3) Itraconazole oral solution as prevention of mold infections (BI—prior, no data)	34
4) Posaconazole for prevention of mold infections in patients with GVHD (BI)	34
PCR screening for <i>Toxoplasma gondii</i> can be considered in high-risk patients when unable to tolerate prophylaxis (BII)	37
Changes in Vaccination Recommendations	
1) Pneumococcal Vaccine: Use PCV vaccine and start 3-6 months post-HCT	63
2) Optional to use acellular pertussis vaccine in all patients	64
3) Varicella vaccine (Varivax) is optional. Zostavax is contraindicated	64
4) Vaccinations with inactivated vaccines may be started as early as 6 months post-HCT (and earlier for PCV and influenza)	31
5) Information regarding use of HPV vaccine	32
Sections added to the Infection Prevention and Control Section	
1) Recommendations regarding multiply drug-resistant Gram-negative bacilli	49
2) Recommendations regarding adenovirus	52
3) Recommendation regarding viral gastroenteritis	52
Section added to the Safe Living after Hematopoietic Cell Transplantation	55
Recommendations regarding household contacts who receive live-attenuated vaccines	
Appendix 1 (Dosing) changes	
1) Alternative CMV prophylaxis/treatment: Foscarnet now AI (prior CIII) and added Valganciclovir and Cidofovir	89
2) EBV prophylaxis/treatment with Rituximab	89
3) VZV: added alternatives to VZIG for exposure and new information on prophylaxis	90
4) Influenza: added dosing information for Oseltamivir and Zanamivir	91
5) RSV: Added dosing information	91
6) Split the fungal section into data for standard-risk and high-risk patients	92
7) Added dosing information for Micafungin, Posaconazole, and Voriconazole	92
8) Alternative PCP prophylaxis: Added atovaquone and changed aerosolized Pentamidine to CII (prior CIII)	92
New Organisms	
<i>Bordetella pertussis</i>	16
Human Metapneumovirus	23
Polyomaviruses BK and JC	24
Hepatitis A	25
Hepatitis B	25
Hepatitis C	26
Human Herpes Virus 6 and 7	27
Human Herpes Virus 8	28
Human Immunodeficiency Virus	28
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	34
<i>Nocardia</i>	38
<i>Leishmania</i>	39
<i>Malaria</i>	39

Indice

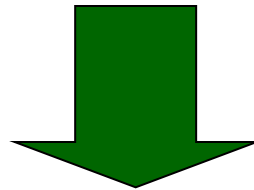


- Introducción
- Factores determinantes
- Herpesvirus
 - **CMV**
 - **VEB**
 - VHS
 - VZV
 - VHH6
- Poliomasvirus: BK Y JC
- Virus respiratorios: influenza, parainfluenza, metapneumovirus y VRS
- Adenovirus
- VHB Y VHC
- Vacunaciones
- Resumen
- Conclusiones

Introducción



- A pesar de avances en manejo y tratamiento de soporte en TPH, conocimiento de gérmenes y reconstitución inmune, tratamientos más eficaces..



- La **INFECCIÓN** continúa siendo la 1^a causa de muerte
(17-20% TPH alogénico)

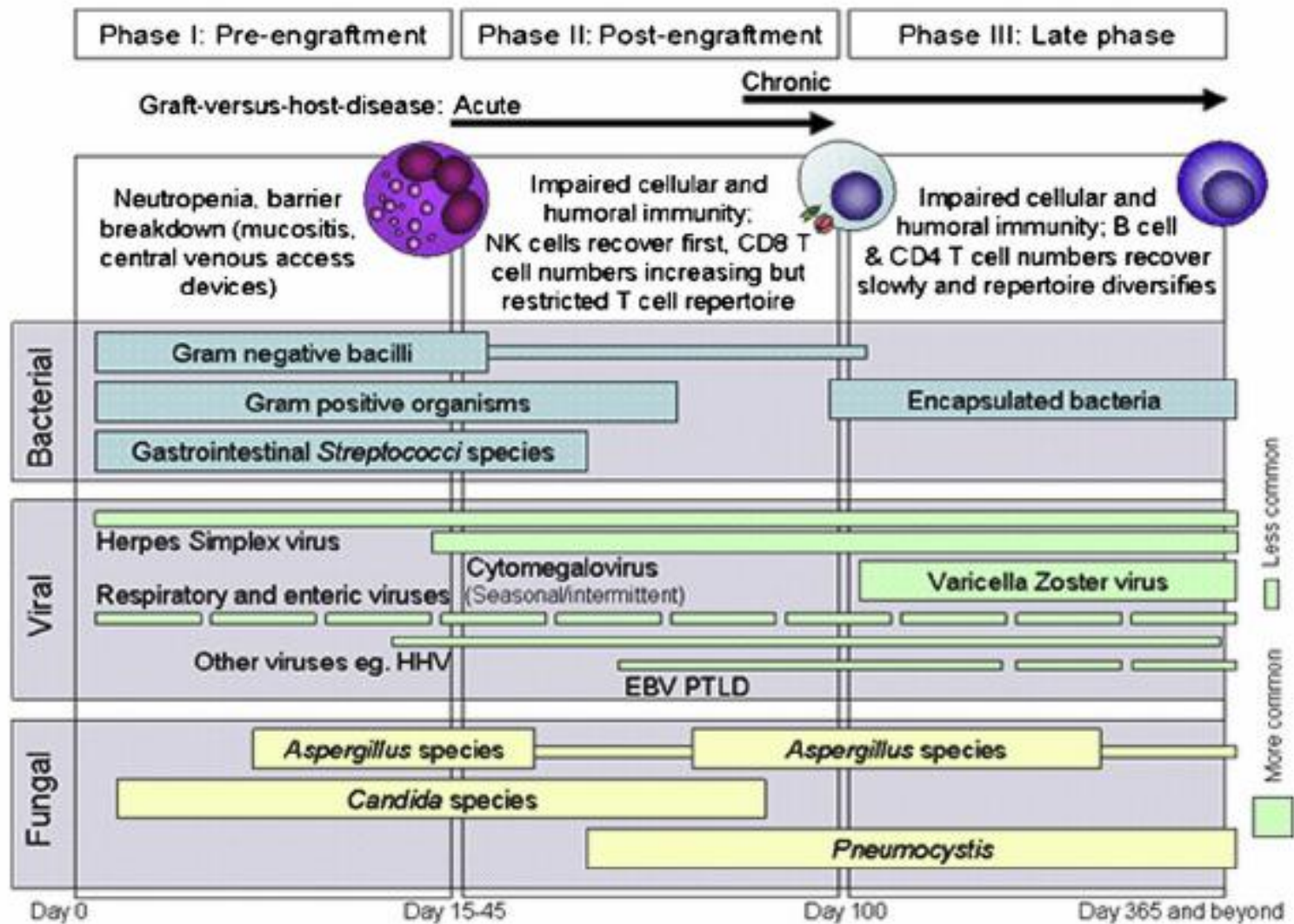


Figure 2. Phases of opportunistic infections among allogeneic HCT recipients. Abbreviations: EBV, Epstein-Barr virus; HHV6, human herpesvirus 6; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disease.

Factores determinantes en Infección vírica



TIPO ACONDICIONAMIENTO

- Mieloablativo o no (=)
- Alemtuzumab, ATG.

FUENTE DE PH

- Cordón Umbilical
- Deplección LT

VIRUS

EICH agudo o crónico

- Efecto directo
- Tratamientos Isupr

RECONSTITUCIÓN INMUNE

- Humoral
- Celular (CD4)

Infección por CMV



- Una de las complicaciones + imp tras aloTPH
- Primoinfección (infancia)->latencia
- Reactivación y enfermedad por CMV: afectación multiorgánica: alta morbi-mortalidad
- **Clínica:**
 - Fiebre origen desconocido,
 - mielosupresión,
 - neumonía,
 - gastrointestinal,
 - retinitis.
- Siempre *serología previa a TPH:*
 - ¿Paciente CMV + o -? Selección donante.
- **Si CMV- :Prevención** primoinfección:
 - hemoderivados leucodepleccionados, donantes -
 - transmisión orofaríngea y genitourinario.
- Profilaxis vs anticipado: **anticipado** (AI)(CMV +y-)

Reactivación/infección CMV



¿cuándo monitorizar?(CMV-y+)

- Día +10 al +100
- Mínimo 1/semana.
- >+100: si EICHc con esteroides o infección previa por CMV o mismatch o SCU

¿cómo diagnosticar?

- PCR DNA en sp: fiable ¿punto corte?
- Antigenemia: falsos negativos si neutropenia
- No útiles cultivos.

¿opciones terapéuticas?

- Profilaxis (injerto a +100) vs **tratamiento anticipado** (PCR + o Ag>2-5 cel/extensión)
- **Ganciclovir (i.v.)AI:**
 - inducción 5 mg/kg c12h x7-14d,
 - mantenimiento: c24h hasta negativización.
- **Foscarnet (i.v.)AI:**
 - inducción: 60 mg/kg c12h,
 - mantenimiento: 90 mg/kg c24h(Ojo, prehidratación y iones)
- Valganciclovir (v.o.)BII:
 - inducción: 900 mg c12h,
 - mantenimiento 900 mg c24h
- Cidofovir (i.v.) CII:
 - Inducción: 5 mg/kg semanal, 2 dosis,
 - mantenimiento: cada 2 semanas. (Ojo, prehidratación y probenecid).

CMV

- Si infección CMV: >R de infección bacteriana y fúngica
- Se asocia a EICH (si EICH agudo >R CMV)
- Reactivación puede ser precoz o tardía
- Si FR: continuar monitorización y tto anticipado con valganciclovir v.o.
- Suspende con 3 test semanales negativos

FR reactivación tardía

Receptor +/- recept -, donant +

Infección en los 1º 90 días

LT CD4 <50/mm³

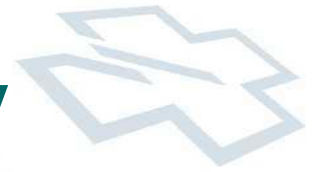
EICH con tto esteroideo

DLT in vivo o in vitro

ILT

SCU

Tratamiento infección CMV



- Tratamiento inducción:
 - **Mínimo 2 semanas.**
 - Si inducción 7d, mantener diario hasta 3 semanas
- *Ganciclovir* :
 - Mielotoxicidad. Posible uso GCSF
 - Si ANC <1000/dL, debe suspenderse 2 días.
- *Foscarnet*:
 - nefrotoxicidad y alteraciones iónicas.
 - Prehidratación siempre
- Es frecuente un aumento precoz de la carga viral, que no supone resistencia: esperar 2 semanas.
- Nuevos fármacos: maribavir, leflunomida, Artesunato, Sirolimus (Ojo inhibe replicación CMV intracelular)

Tratamiento enfermedad CMV



Neumonía por CMV

- Ganciclovir i.v. (AII)
 - Inducción 21-28 días.
 - Mantenimiento 4semanas
- Foscarnet i.v.(AIII) misma duración
- Asociar IvIg altas dosis (CII)
- Segunda línea (BII):
 - ganciclovir+foscarnet
 - cidofovir.

Otras enfermedad CMV

- Ganciclovir i.v. (BII)
 - Inducción 21-28 días.
 - Mantenimiento 4semanas
- Foscarnet i.v.(BII) misma duración
- NO Asociar IvIg altas dosis (CII)
- Segunda línea (BII):
 - ganciclovir+foscarnet
 - cidofovir.

VEB (VHH4)

- Primoinfección (orofaríngea) en infancia (80%)
- Latencia en LB
- Reactivación en Isupresión.
- Clínica:
 - encefalitis, mielitis, neumonía, hepatitis,
 - enfermedad **linfoproliferativa**
- Monitorización en **alto riesgo**
- Estado serológico y carga viral sp preTPH
- Profilaxis no recomendada.
- Tratar si ADN VEB plasma aumenta (PCR)

Paciente de alto Riesgo

Deplección LT

Uso de Ac anti-LT (ATG y Alemtuzumab)

Trasplante de cordón

Trasplante haploidéntico

VEB



¿Cuándo monitorizar?

En pacientes alto riesgo

- Desde día 0 a +90.
- 1/semana
- >90 d: si Isupr por EICH, haploidéntico, o reactivación previa

¿Cómo monitorizar?

- PCR DNA sp (aumenta 3 semanas antes de la clínica)
- Punto corte desconocido, variable
- No se conoce relación niveles plasmáticos-clínica

¿Opciones terapéuticas? tratamiento anticipado

- **Rituximab (AII):** 375mg/m² semanal, no establecido n^o dosis (hasta negativización).
- Disminución tratamiento inmunosupresor(BII)
- ILT citotóxicos específicos VEB de donante (en DLT y Missmatch) (CII)
- Intención: evitar enfermedad LP por VEB.
- Si ELP por VEB: mínimo 4 dosis Rituximab.
- Antivirales no efectivos.

VHS



- 80% candidatos a TPH son IgG VHS 1 y 2: +.
- Primoinfección: mucocutánea o genital ->latencia en snp.
- Si inmunosupresión, el 80% se reactiva en las primeras 4 semanas sin profilaxis.
- Riesgo de diseminación visceral (esofagitis, neumonía, afectación hepática, encefalitis, mielosupresión): alta morbimortalidad.
- **Actitud:** PROFILAXIS PRIMARIA: desde inicio acondicionamiento hasta injerto o mucositis resuelta
- **¿diagnóstico?** Según sospecha clínica, no monitorización. Frecuentemente mucocutánea

VHS

¿diagnóstico reactivación?

- Cultivo frotis lesión (48h)
- IFD frotis lesión
- PCR DNA sp o LCR (si sospecha afect. visceral)

¿Profilaxis? En IgG VHS-:NO

- Aciclovir (AI)
 - 5 mg/kg c12h i.v. o
 - 800 mg c12h v.o.
- Valaciclovir (AII)500 mg c12h v.o.
- DURACIÓN: 3 a 5 sem.

¿tratamiento? Mínimo 10 días

- Si leve: **Aciclovir v.o.**
 - 400 mgx5 dosis (AI),
 - Valaciclovir o famciclovir v.o. (BIII)
- Si severa: Aciclovir **i.v.** (AI):
 - 5 mg/kg c8h 10-14 días
- Si neumonía, encefalitis o meningitis:
 - Aciclovir 10 mg/kg c8h 14-21 días
- Si no mejoría y se demuestra resistencia:
 - foscarnet 60 mg/kg c12h x7-21 días (hasta cicatrizacion lesiones)

VZV



- Primoinfección: varicela: latencia en ganglios de raíces dorsales-> riesgo de reactivación y Zoster.
- Pacientes IgG+ tienen riesgo de Zoster post-TPH : 10-68% en los 3-12 m posteriores (mediana 5m)(30 m en SCU).
Profilaxis aciclovir 1 año (AII)
- Familiares y contactos deben estar vacunados 4 semanas antes del trasplante.
- Imp. saber estado serológico pre-TPH
- Clínica en Isupr: + riesgo diseminación visceral (neumonía, hepática, G-I)
- Diagnóstico: clínico + IFD o PCR DNA sp

Factores riesgo
EICH crónico
Leucemia o LLC
>50 años
DLT
Missmatch HLA
SCU

VZV



Profilaxis ante contacto

(vigilancia 21d)

- IgG-:
 - Inmunización pasiva (VzIg o IvIg) en <96 h (AII)
 - Aciclovir 800 mg vo c6h x21 días (AIII)
- IgG+: opcional

Se considera contacto

Hablar cara a cara >5 min con persona con varicela

Hablar cara a cara >5 min con Isupr con Zoster

Tocar a abrazar a persona con zoster

Compañero de habitación con varicela o HZ

Tratamiento si primoinfección o reactivación

- Aciclovir 500 mg/m² **i.v.** c8h (AI)
- Mínimo 7 días, hasta 48h post cicatrización última lesión
- Tratamiento v.o. 7 d si Zoster localizado estable
- Si VZV resistente: foscarnet o cidofovir

VHH 6(A y B)



- Infección en los 1^{os} años de vida. Latente (integración cromosómica) y detectable en plasma: punto de corte diagnóstico difícil
- Reactivación en la mitad de los pacientes trasplantados, pero sin manifestaciones clínicas.
- **Clínica** (Si Isupr celular severa):
 - Exantema súbito
 - Encefalitis (confusión, alt memoria, depresión,..)
 - Retraso de injerto
- **Dx:** si sospecha clínica
 - PCR DNA en sp o LCR.
 - En encefalitis: RMN
- **Tratamiento:**
 - no profilaxis.
 - si demostración VHH6 causa enfermedad: foscarnet o ganciclovir (BII).

VHH 7 y 8



- Poco frecuentes, no existen recomendaciones internacionales
- VHH7: encefalitis similar a VHH6
- VHH8: sarcoma Kaposi (zonas endémicas)
- Dx: por clínica + PCR DNA en plasma

Poliomavirus: BK y JC



- Infección silente 50-90% en infancia, excreción urinaria
- Con Isupr celular: aumento replicación viral
- **Clínica:**
 - cistitis hemorrágica, dolor y urgencia miccional
 - Afecta 5-15% aloTPH
 - A las 3-6 semanas (post-injerto)dxdf
- **Dx:** clínico+ Bk orina alto+ exclusión otras causas
- No monitorización serológica de rutina
- **Tratamiento:** si diagnóstico claro
 - Hidratación intensa, lavado vesical
 - Cidofovir (CIII)semanal (+probenecid)
 - Quinolonas?no eficaces

Virus respiratorios: VRS, Influenza, parainfluenza, metapneumovirus.

¿cuándo sospechar?

- Si clínica infección respiratoria alta
- Estación endémica

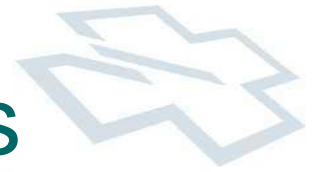
¿Cómo determinar?

- Frotis nasofaríngeo y cultivo o IFD (2 días consecutivos)
- Si -, pero sospecha alta: BAL y cultivo

¿tratamiento?

- Influenza:
 - vacunación si >4m,
 - quimioprofilaxis durante brotes si no vacunado?(oseltamivir, AII)
- VRS:
 - enfermedad muy grave:
 - FR: período preinjerto, linfopenia, EPOC.
 - Tto: Ribavirina inhalada
 - Profilaxis/anticipado: no recomendaciones, ¿palivizumab?¿IvIg?
- Metapneumovirus y parainfluenza: no datos tratamiento, no recomendaciones.

Virus entéricos: Adenovirus



- De novo o reactivación

¿Cuándo monitorizar?

- Si sospecha clínica
- Monitorización semanal si muy alto riesgo (CII) hasta 6m

¿Cómo determinar?

- PCR ADN en sp (pto corte?)
- Cultivos en Heces o BAL

¿tratamiento?

- No tiene tratamiento eficaz
- Disminuir inmunosupresión (AII)
- Cidofovir (CII) dudosa eficacia sobre mortalidad

Muy alto riesgo

EICH refractario

SCU

Haploidéntico

AntiLT (ATG y alemtuzumb)

DLT

VHB



- Si receptor VHB +: alto R reactivación si:
 - Isupr con esteroides,
 - Fludarabina,
 - Rituximab
 - Alemtuzumab
- Si donante VHB+:
 - Entecavir donante 4 sem (CIII)
 - Dosis celular donante mínima posible
 - Si el producto es VHB+, profilaxis receptor con lamivudina (día 0 a 6m tras Isupr)
- Tratamiento receptor:
 - Lamivudina(AI) día 0 hasta +6m tras suspensión Isupr
- Calendario vacunal.

VHC



- Si donante VHC +:
 - Transmisión segura, pero no clínica a corto plazo
 - Cirrosis a largo plazo (11% a los 15 años)
- Si receptor VHC +, puede optar a donantes VHC+, conociendo los riesgos a largo plazo
- Si paciente VHC +: puede tratarse con PgIFN+rivabirina si:
 - en RC,
 - >2ª post-tph,
 - no EICH,
 - sin inmunosupresión,
 - fc renal normal

Vacunaciones (calendario MSKCC)

Adult Allogeneic BMT Service Vaccination Schedule, July 2007

	Begin vaccines (time 0)*	+1	+2	+4	+6-7	+12	+24	+1-2 months later
All adult patients								
Tetanus, diphtheria, pertussis	Td		Td			Tdap		
<i>Haemophilus Influenza</i> type B	Hib		Hib	Hib				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumovax		Pneumovax	Pneumovax		Pneumovax	Pneumovax (may give at 18-24 mos)	
Polio virus	IPV					IPV		
Influenza virus	Influenza immunization should be given the same as for non-transplant patients							
Hepatitis A virus	HAV					HAV		
Hepatitis B virus **	HBV	HBV			HBV			
Select adult patients^a - see attached information sheet								
<i>Neisseria meningitidis</i>	Menactra							
Human Papilloma Virus	HPV		HPV		HPV			
Live vaccines^b - see attached information sheet								
Measles, Mumps, Rubella							MMR	MMR
Varicella Zoster Virus							Varivax	Varivax

* Patients should begin vaccination once immunosuppression has been discontinued, peripheral blood CD4 cell count is $\geq 200/\mu\text{l}$ and trough IgG level is $\geq 500 \text{ mg/dl}$ (at least 6 weeks after the last dose of IVIG).

** Alternative schedule for adults 20yrs or older is 0, 1, and 4 mos or 0, 2, and 4 mos.

Resumen

virus	tratamiento
CMV	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir
VEB	Rituximab
VHS/VZV	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir
VHH 6 y 7	Ganciclovir, foscarnet
VRS/VHC	ribavirina
VHB	Lamivudina, telbivudina, entecavir, tenofovir, adefovir
Influenza A,B,C	Zanamivir, oseltamivir
BK y JC	Cidofovir

Conclusiones



- Alo-TPH: Idepr celular profunda y prolongada->reactivación virus
- Identificación de múltiples patógenos
- Monitorización precoz importante
- Infecciones graves en su mayoría
- Pocos tratamientos eficaces
- Importante reconstitución inmune precoz.

Muchas gracias...

