EBV ve İBH

Prof. Dr. Ömer Sentürk

İBH Okulu, 2016, İstanbul

Sunum Planı

- EBV epidemiyolojisi
- EBV tanı
- İBH & EBV yönetimi
  - ECCO kılavuzu
- Özet
- Öneri

Sunum Planı

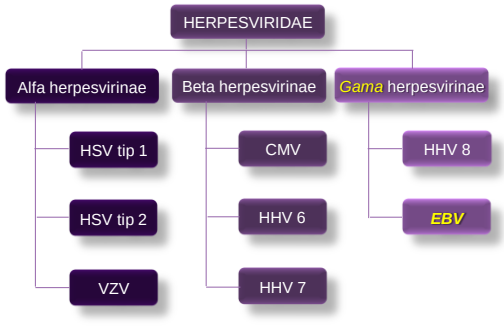
- **EBV epidemiyolojisi**
- EBV tanı
- İBH & EBV yönetimi
  - ECCO kılavuzu
- Özet
- Öneri

Epidemiyoloji

- Epstein-Barr virusu (**EBV**) **dünyada yaygın**
- Orofarinks salgılarıyla (öpüşme gibi- "Kissing Disease") -yakın temas-
- Kan ve kontamine eşyalar aracılığıyla bulaşabilen
- **Herpesviridae** ailesine ait bir **DNA virus**
- İM çocukluk çağında çoğunlukla asemptomatik
- Genç ve erişkinlerde lenfadenopati (LAP), farenjit, ateş, splenomegali gibi bulgularla karakterize

Morales-Sánchez A. Viruses 2014; 6: 4047-4079

EBV Ailesi



EBV & Bulaş

- EBV'nin İM'dan sonra aylar sürebilen uzun periyotlarda farengial atılımı olabilir
- **Bağışık kişilerin yaklaşık %15-20'si** az miktarda EBV'yi hayatın herhangi bir döneminde tükrükleri ile ekskrete ederken
- **İmmün baskılanmış kişilerde bu oran %50'ye kadar çıkabilir**

Epidemiyoloji

- **Primer EBV infeksiyonu**
  - ***Erken çocukluk*** döneminde **asemptomatik** geçirilirken,
  - ***Geç adolesan*** ve ***erken erişkin*** dönemde görülen primer infeksiyonların %50'si **semptomatik** ve **lenfoproliferatif İM** tablosuyla sonuçlanmaktadır

Epidemiyoloji

- **İki epidemiyolojik pattern görülür;**
  - **Gelişmiş ülkeler**
    - Enfeksiyonda 2 pik görülür
      1. Okul öncesi dönem; 1-6 yaş
      2. Adolesan ve genç erişkin yaş ; 14-20 yaş

      Yetişkinlerin yaklaşık %80'i enfektedir
  - **Gelişmekte olan ülkeler**
    - Enfeksiyon çok erken dönemde (<2 yaş) görülür, çocukların >%90'ı seropozitiftir

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481-92

Epidemiyoloji

- Cinsiyet
  - EBV pozitifliği; kadın ve erkekte aynı oranda görülür
  - Bununla birlikte ilk dekadda erkeklerde daha sık, kadınlarda pik görülme yaşının 16

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481-92

Epidemiyoloji

- EBV replike olduğu hücreye **sitopatik etki yapmaz**
- EBV ile farklı enfeksiyon paternleri gelişir
  - ***Litik enfeksiyon***
  - ***Latent enfeksiyon***
  - ***Transformasyona neden olabilen enfeksiyon***
- EBV;
  - Ya immün sistemin kontrolünün yitirilmesiyle **lenfoma** ve **benzeri malign** tablolar,
  - Ya da aşırı immün yanıt mekanizmasıyla **İM** gelişmesine yol açar

Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481-92

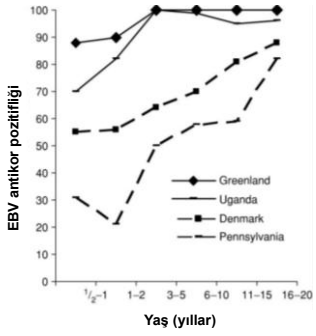
EBV ve Sorumlusu Olduğu Hastalıklar

Nonmalign	Malign
İM	Burkitt lenfoma
Kulak ve boğaz enfeksiyonları	Hodgkin lenfoma
Oral hairy lokoplaki	Nazofarengeal karsinoma
İnflamatuvar psödotümör	AİDS ile ilişkili beyin, düz kas ve non-Hodgkin lenfoma
Nörolojik bozukluklar	Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
TTP	Diğer B-h.li non-Hodgkin lenfomalar ve T-h. lenfomaları
HÜRS	Gastrik karsinom

EBV: İmmunkompromise Hastalar

- Primer enfeksiyondan sonra EBV vücutta **latent enfeksiyon** şeklinde kalır
- Bireyin bağışıklık sistemi bozulduğunda **virus reaktive** olur
- Bir kısım olguda **lenfoproliferatif lezyonlar** ve **lenfoma** gelişir
- Bu lezyonlar **ekstranodal** / **GİS** veya **SSS** gibi olağan dışı yerlerde görülür

Epidemiyoloji: Dünya



Epidemiyoloji: Türkiye

	VCA IgG		VCA IgM		Monospot	
Seroloji	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Pozitif	4905	(58.3)	402	(4.3)	11	(6.4)
Negatif	3504	(41.7)	8887	(95.7)	160	(93.6)
Toplam	8409	(100)	9289*	(100)	171	(100)

*Sadece IgM istenen 880 olgu dahildir.
Viral kapsid antijeni (VCA)

Sirekbasan S, et al. Klimik Dergisi 2012; 25(3): 107-10

Sunum Planı

- EBV epidemiyolojisi
- **EBV tanı**
- İBH & EBV yönetimi
  - ECCO kılavuzu
- Özet
- Öneri

Tanı: EBV Antijenleri

- Viral Kapsid Antijen (VCA)
- Erken Antijen (EA)
- Epstein-Barr Nükleer Antijen (EBNA)

Coghill AE, et al. Am J Epidemiol 2014; 180: 687-695

Tanı: EBV Antijenleri

- **EA** semptomların başlamasıyla yükselir, 3-4 hafta yüksek kalır, 3-4 ay içerisinde saptanamaz noktaya gelir, bununla beraber yıllarca aralıklarla düşük titrede saptanır
- **VCA-IgM** genellikle semptomaların başlamasıyla saptanır, 2-3 haftada pik yapar, sonra azalır, 3-4 ayda saptanamaz düzeylere iner
- **VCA-IgG** semptomların başlamasıyla saptanır, sonra titresi düşer, ancak yaşam boyu saptanabilir
- **EBNA** hastalığın iyileşme döneminde saptanır, yaşam boyu kalır

Linton MS, et al.Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1248–1254

EBV Serolojik Testlerin Yorumlanması

Linton MS, et al.Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1248–1254

VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	Yorum
-	-	-	Seronegatif, enfeksiyon öyküsü yok
+	-	-	Seropozitif, primer enfeksiyon **(akut)**
+	+	-	Seropozitif, **geç primer** enfeksiyon **(akut)**
+	+	+	Seropozitif, geç primer enfeksiyon (akut) veya **EBV reaktivasyonu**
-	+	-	Seropozitif, **daha önce enfekte** (haftalar veya aylar önce)
-	+	+	Seropozitif, **daha önce enfekte** (çok daha önce)

EBV İlişkili Hastalıkların Tanı ve Takibinde

PCR

- **İmmün baskılanmış kişilerde veya serolojik sonuçları belirsiz kişilerde ikincil tanı yöntemi olarak kullanılır**
- Yüksek riskli transplant alıcılarında EBV PCR bakılması özellikle çocuk hastalarda **EBV ilişkili PTLD* erken tanısı, önlenmesi açısından** yardımcı olabilir
- ***Akut EBV tanısı için serolojik testler öncelikli test olmalı***

*posttransplant lenfoproliferatif hastalık

Chan KH, et al. J Clin Microbiology 2001
Claudia C, et al. JMed Virol 2005
Toyoda M, et al. Pediatr Transplantation 2008

Sunum Planı

- EBV epidemiyolojisi
- EBV tanı
- **İBH & EBV yönetimi**
  - **ECCO kılavuzu**
- Özet
- Öneri

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

Fernando Magro, et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 31–44

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

Lenfoproliferatif Hastalıklar

- Olgu serileri ve hastane ölçekli çalışmalarda **İBH hastalarında lenfoproliferatif hastalık (LD) riski** artmış bulunsa da, toplum tabanlı çalışmalarda risk **artmamış** veya hafif artmıştır
- Bununla beraber **immunosupressif tedavi altındaki hastalarda LD riski artmıştır**

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Genel Risk Faktörleri

- Lokal inflamasyon ve immun aktivasyon
- Hastalık süresi (bağımsız risk faktörüdür)
- **Otoimmun hastalıklar** (Hashimoto tiroiditi, Sjögren's send., RA)
  (**LD riski 3-18 kat artmıştır**, hastalık şiddeti ile korelasyon gösterir)

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Genel Risk Faktörleri

- Thiopurinler immunosupressif etkilerinin yanısıra spesifik prokarsinojenik etkileri de vardır
- AZA, mismatch repair (MMR)-defektif myeloid h.lerde klonal ekspansiyon yaparak bazı hematolojik malignitlerin gelişmesine yol açar
- **Thiopurinlere maruz kalmış olan İBH hastalarında LD gelişme riski 3-5 kat artmıştır** (meta-analiz sonuçları)

İBH Hastalarında EBV Serolojisi Artıyor

Table 3 | EBV serological results for combined Crohn's disease and ulcerative colitis patients

Age	Number of patients	EBV + *n* (%)	EBV − *n* (%)
18–20	17	12 (71)	5 (29)
21–25	31	22 (71)	9 (29)
26–30	35	35 (100)	0 (0)
31–35	18	18 (100)	0 (0)
36–40	25	25 (100)	0 (0)
>40	117	114 (97)	3 (3)

18-26 yaş arasındaki İBH hastalarında EBV seronegativitesi genel populasyonla aynı iken, >26 yaş hastalarda seronegativite %0 (CH ve ÜK aynı)

Linton MS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2013

AZA ve 6-MP Kullanan Hastalarda Lenfoma Riski Artıyor

Table 1 Summary of studies included in the meta-analysis

	Connell[36]	Farrell[35]	Fraser[34]	Kinlen[32]	Korelitz[37]	Lewis[7]
Year	1994	2000	2002	1985	1999	2001
Setting	Single centre	Single centre	Single centre	Single centre	Single centre	Population based
Total No of IBD patients	755	238*	626	321	486	1465
% with CD	60	46	43	N/R	67	57
% with UC	40	54	57	N/R	33	43
Mean/median duration of treatment	12.5 mo	1.82 y	2.26 y	N/R	4.4 y	2 y
Medication studied	AZA	AZA	AZA	AZA	6-MP	AZA
Mean/median dose or range	2 mg/kg/day	2-2.5 mg/kg/day	1.65 mg/kg/day	N/R	12.5–100 g/day	106 mg/day
Mean/median duration of follow up	9 y	6.9 y	6.9 y	N/R	5.9 y	2.87 y
Outcome	NHL	NHL	NHL and HD	NHL	NHL and HD	NHL and HD
Expected No of lymphomas	0.52	0.05	0.65	0.16	0.61	0.64
Observed No of lymphomas	0	2†	3	2	3	1
SIR‡ (95% CI)	0 (−)	37.5 (3.5–137.7)	4.6 (0.9–13.7)	12.5 (1.2–46.0)	4.9 (0.9–14.5)	1.6 (0.0006–9.0)

IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; NHL, non-Hodgkin lymphoma; HD, Hodgkin's disease; AZA, azathioprine; 6-MP, 6-mercaptopurine; 95% CI, 95% confidence interval.
*Treated with immunomodulators.
†Two additional lymphomas observed in patients treated with methotrexate and ciclosporin.
N/R, not reported.
‡SIR, standardised incidence ratio for lymphoma. Because of rounding of the expected number of lymphomas, SIR does not exactly equal observed number of lymphomas divided by expected number of lymphomas.

- **AZA & 6-MP alan 2591 hasta, 6 çalışma, 2-9 yıl takip**
- **Lenfoma gelişme riski 4.18**

Kandiel A. Gut 2005;54:1121–1125

Thiopurin Kullanan Hastalarda Lenfoma Riski Artıyor

- 19 486 İBH hastası, 11 759 (%60.3) CH, 7727 (%39.7) ÜK
- Çalışmaya alınan hastaların 5867 (%30.1) thiopurin alıyordu, 2809 (%14.4) daha önce almıştı ve 10 810 (%55.5) thiopurin hiç almamıştı
- 23 yeni LD saptandı (1 tane Hodgkin, 22 non-Hodgkin LD)
- LD için insidans oranı:
  - 0·90/1000 hasta yılı, almakta olan hastalarda,
  - 0·20/1000 hasta yılı, daha önce almış olanlarda
  - 0.26/1000 hasta yılı, hiç almamış olanlarda
- **LD, daha önce hiç almamış olanlara göre almakta olan hastalarda görülme riski 5.28 kat artmış**

CESAME Study. Lancet 2009; 374: 1617–25

Thiopurin Kullanan Hastalarda Lenfoma Riski Artıyor

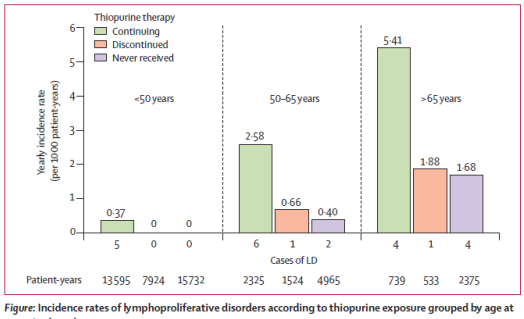
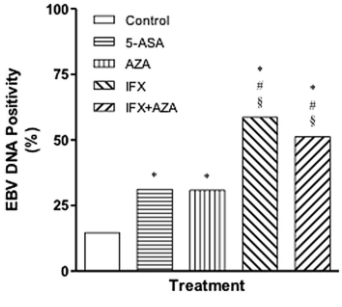


Figure: **Incidence rates of lymphoproliferative disorders according to thiopurine exposure grouped by age at entry in the cohort**

CESAME Study. Lancet 2009; 374: 1617–25

Farklı Tedavi Alan İBH Hastalarında EBV Sıklığı

- **93** 5-ASA, **91** AZA, **70** IFX, **43** AZA+IFX, **80** kontrol
- **EBV DNA pozitifliği:** IFX grubunda %59, IFX+AZA grubunda %51, AZA grubunda %31, kontrol grubunda %15
- Tek başına veya AZA ile kombine IFX grubunda EBV sıklığı daha fazla (tek başına AZA ve 5-ASA grubuna göre)
- >60 yaş EBV pozitifliği için özgüllüğü %92



Fernando Magro, et al. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1710–1716

Anti-TNF Kullanan Hastalarda Lenfoma Riski Artıyor

- 26 çalışma, 8905 hasta, 21178 hasta takip yılı
- **Anti-TNF alan 13 hastada NHL** (6.1/10,000hasta yılı)
- Bu hastaların çoğu daha önce immunmodülatör kullanmış
- Beklenen risk 1.9/10 000 hasta yılı iken, saptanan 3.23

- **Sonuç:** İmmunomodülatörlerle birlikte kullanılan anti-TNF ajanları NHL gelişim için artmış risk oluşturur (adult CH'da)

Siegel CA, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7(8): 874–881.

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: MTX ve Anti-TNF Kullanıma Ait Riskler

- Methotrexate kullanan İBH hastalarında LD gelişme riski düşüktür (MTX kullanan romatolojik hastalıklarda da LD gelişme riski tartışmalıdır)
- Anti-TNF alan İBH hastalarında LD gelişme riski artmamış olarak bildirilse de daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

Üç tip thiopurine-ilişkili LD vardır;

1. *EBV ile kronik olarak enfekte olan lenfositlerin proliferasyonu*
2. *Post-mononucleosis lenfoproliferasyon*
   (EBV seronegatif, thiopurinlere maruz kalan genç erkek İBH hastalarında risk yüksek, bu hastalarda kullanıma DİKKAT!)
3. *Hepatosplenic T-hücreli lenfoma* (HSTCL)
   (Her ne kadar bu klinik tablonun gelişme riski düşük ve kesin risk faktörleri ortaya konulamamışsa da, 2 yıldan daha fazla combo tedavi alan <35 yaş erkek hastalar önemlidir)

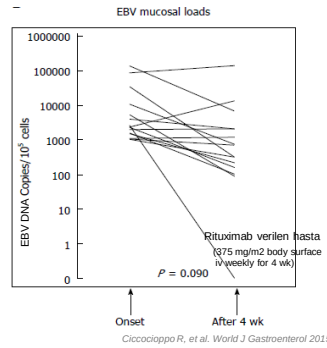
Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Klinik Prezantasyon ve Tanı

- İBH hastalarında LD erken tanınması için spesifik bir yöntem yok
- **Thiopurin alan İBH hastalarında;**
  - **açıklanamayan baş ağrısı,**
  - **yorgunluk,**
  - **ateş,**
  - **intestinal inflamasyona bağlanamayan adenopati,**
  - **splenomegali veya hepatomegali,**
  - **LDH ve beta-2 mikroglobulinde artma akla LD getirmelidir**
- Bu durumda rutin olarak EBV viral yükü bakılmalıdır

Refrakter İBH Hastalarında EBV Koliti

- Steroid azaltılması veya diğer ilaçların kesilmesiyle mukoza veya kandaki EBV DNA düzeylerinde anlamlı bir azalma sağlanmadı
- Sadece 1 hastada rituximab tedavisi ile serum ve mukozada EBV DNA düzeyleri azaltıldı



Ciccocioppo R, et al. World J Gastroenterol 2015

Refrakter İBH Hastalarında EBV Koliti

- Rituximab verilen hastada 6 ay sonra genel durum kötüleşmesi (mukozal EBV DNA >103 copies/105 cells), ateş ve kanama nedeniyle **kolektomi** yapıldı
- **Refrakter kolit tablosu gösteren ve EBV kolitinin olaya eşlik ettiği hastalar ortalama 5 ay içerisinde kolektomiye gitti**

(CMV kolitli hastalar antiviral tedaviyle başarılı olarak tedavi edilmelerine karşın)

Ciccocioppo R, et al. World J Gastroenterol 2015

Alevlenme Gösteren İBH Hastalarında EBV Koliti

TABLE 4. Presence of EBV genome in intestinal tissue samples compared within each IBD subgroup and with controls

	IBD patients		*Controls*		
	Total n	*EBV-positive n (%)*	*Total n*	*EBV-positive n (%)*	*p*
Total patients	94	44 (46.8)	45	6 (13.3)	0.001
IBD subgroups vs controls					
Remission	27	6 (22.2)[a]			0.45
Exacerbation	67	38 (56.7)[a]			0.0001
Ulcerative colitis	63	30 (47.6)			0.001
Remission	17	4 (23.5)[b]			0.33
Exacerbation	46	26 (56.5)[b]			0.001
Crohn's disease	31	14 (45.1)			0.002
Remission	10	2 (20.0)[c]			0.81
Exacerbation	21	12 (57.1)[c]			0.001

EBV = Epstein-Barr virus; IBD = inflammatory bowel disease.
[a]Difference between remission and exacerbation, $p = 0.001$.
[b]Difference between remission and exacerbation, $p = 0.007$.
[c]Difference between remission and exacerbation, $p = 0.02$.

Dimitroulia E, et al. Dis Colon Rectum 2013

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Önleme ve Riskin Azaltılması

- Teorik olarak LD gelişmeden önce thiopurinler kesilirse EBV'ya bağlı gelişen LD önlenmiş olur
- Ne yazık ki ***"prelenfoma"*** durumunu ortaya koyabilecek bir metod yok

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Önleme ve Riskin Azaltılması

- **Post-Tx durumda** LD riski özellikle EBV seronegatif olgularda *Tx'dan sonraki ilk bir yılda artmıştır*
- Bu hastalarda strateji EBV viral yükü takip etme üzerine kurulmuş olup, prelenfoma durumu tespit edildiğinde preemptive tedavi başlanır
- Bununla beraber EBV viral yükü için konsensusa varılan bir yöntem ve de eşik değer yoktur

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Önleme ve Riskin Azaltılması

- Bu strateji İBH hastalarında valide edilmiş değil, çünkü İBH atağı esnasında EBV viral yükünde geçici artışlar olabilir

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

- İBH'da görülen LD, PTLD'a histolojik olarak benzerlik gösterir
- Thiopurin tedavisi T-hücre aktivitesini bozar ve latent EBV'nin immun denetimden kaçmasına yol açar
- EBV'nin immun denetiminin azalması onkojenik virusun reaktivasyonunu kolaylaştırır

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

- İBH hastalarının %60'ında kolonik mukozada EBV-pozitif h.ler bulunur (özellikle de inflame alanda)
- Bu yüksek oranın nedeni; immunosupresyona bağlı artmış EBV replikasyonu ve inflamasyon nedeniyle artmış B lenfosit infiltrasyonudur
- Bununla beraber EBV pozitif kolon h.lerinin klinik anlamı bilinmemektedir
- Bugün için intestinal lenfoma gelişimini öngörebilecek serolojik veya histolojik belirteç mevcut değildir

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 398–403

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

- Transplant disiplininde bu konu ile ilgili yaklaşım; "prelenfoma" durumunu saptamak için düzenli EBV yükü ölçülmesidir
- Bu prelenfoma durumunun tedavisi (preventive therapy) ile EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların morbidite ve mortalitesi azaltılabilmiştir

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 398–403

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

- WHO'nun PTLD için önerdiği sınıflama İBH için kullanılarak EBV pozitif infiltrasyon 3 gruba ayrıldı;
  1. **Morfolojik olarak benign** (B lenfosit morfolojisinden bağımsız olarak lamina propriada normal lenfoplazmositik infiltrasyon)
  2. **Polimorfik lezyonlar** (atipik lenfoplazmositik infiltrasyon ve nadir atipik B-lenfositler)
  3. **Monomorfik lezyonlar** (atipik lenfoplazmositik infiltrasyon ve fazla sayıda büyük B-lenfositler)
- **İlave olarak bu 3 kategori EBV konsantrasyonu ve klinik durumla karşılaştırıldı**

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 398–403

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

Comparison between benign, polymorphic and monomorphic lesions.

Variable	Benign ($N = 12$)	Polymorphic ($N = 6$)	Monomorphic ($N = 10$)	p-value
Age at IBD diagnosis (years), median ± SD	45 ± 16.4	38.5 ± 15.6	27 ± 15.4	0.63
Male sex, n (%)	5 (41.7)	4 (66.7)	6 (60.0)	0.53
IBD type				
Ulcerative colitis, n (%)	3 (25.0)	6 (100.0)	8 (80.0)	0.42
Crohn's disease, n (%)	9 (75.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	
Age at EBV diagnosis (years), median ± SD	45 ± 15.3	59 ± 12.2	39.5 ± 12.4	0.64
EBV load*				
Low, n (%)	10 (83.3)	5 (83.3)	3 (30.0)	0.019
High, n (%)	2 (16.7)	1 (16.7)	7 (70.0)	
Surgery	6 (50.0)	3 (50.0)	9 (90.0)	0.048
IS reduction	4 (41.6)	3 (50.0)	9 (90.0)	0.041

*Low: <10 EBER-positive cells per HPF; high, ≥10 EBER-positive cells per HPF.
IS, immunosuppressive therapy, defined as thiopurines, corticosteroids, anti-TNF agents and methotrexate.

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 398–403

Prelenfoma Durumu Anlaşılabilir Mi?

- **İntestinal biyopsilerde inflamatuvar infiltrasyonun ve B-lenfositlerinin histolojik değerlendirilmesi (EBER-ISH) İBH hastalarında EBV tanısında klavuz olarak kullanılabilir**
- Atipik inflamatuvar infiltrasyon ve atipik B-lenfositler artmış mukozal EBV yükü (≥10 EBER-positive cells per HPF) ile birliktedir
- Yüksek mukozal EBV yükü de sonraki cerrahi gereksinimi ile uyumluluk göstermektedir
- **İBH hastalarında görülen EBV-ilişkili LD, EBV-ilişkili PTLD ile morfolojik benzerlik gösterir**

Loes H.C. Nissen, et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 398–403

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Önleme ve Riskin Azaltılması

- **HSTCL gelişen İBH hastalarından elde edilen epidemyolojik verilere göre <35 erkek hastalarda anti-TNF ve thiopurinleri 2 yıldan fazla kullanmamalıdır**
- **Post-mononucleosis lymphoproliferation gelişimini engellemek için <35 yaş, EBV seronegatif erkek hastalarda thiopurine tedavisinden kaçınılmalıdır**

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Önleme ve Riskin Azaltılması

- **Dolayısıyla da her ne kadar ECCO klavuzunda yoksa da immunosupresyona başlamadan önce EBV serolojisi BAKILABİLİR…**

Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop

LD: Tedavi ve Prognoz

- İmmunosupresanların stoplanması ile bazı olgularda LD geriler
- İBH hastalarında LD tedavi ve prognozunda herhangi bir spesifiklik yoktur

Sunum Planı

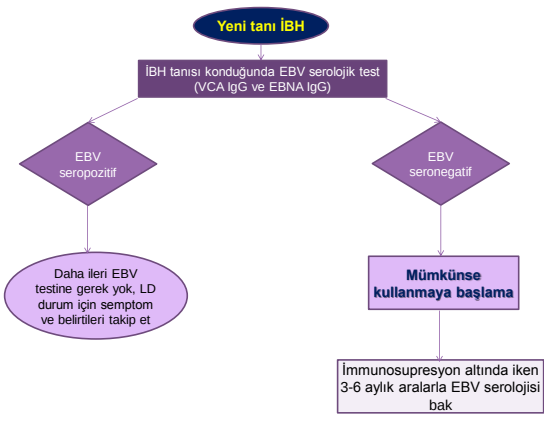
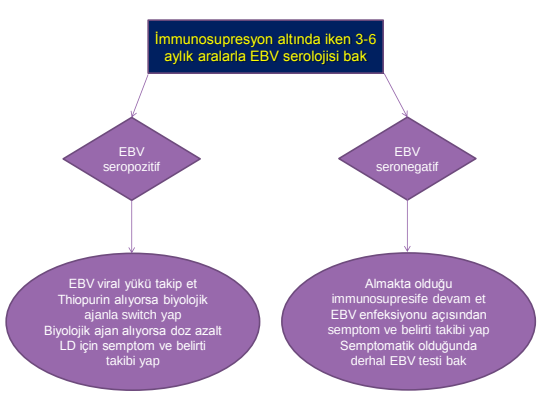
- EBV epidemiyolojisi
- EBV tanı
- İBH & EBV yönetimi
  - ECCO kılavuzu
- **Özet**
- Öneri

ÖZET

- Thiopurine ile tedavi edilen İBH hastalarında LD gelişme riski 3-5 kat artmıştır
- Risk, yaşla ve hastalık süresi ile artar
- Thiopurinlere anti-TNF ilavesi riski ciddi oranda artırmaz
- İBH hastalarında klinik olarak LD gelişme şüphesi varsa sistemik EBV viral yükü saptanmalıdır
- EBV negatif genç erkeklerde thiopurin yerine diğer immunosupresanlar tercih edilmelidir
- HSTCL gelişme riskini azaltmak için genç erkeklerde 2 yıldan fazla combo tedaviden (thiopurin+anti-TNF) sakınılmalıdır

ÖZET

- Sadece anti-TNF alan İBH hastalarında LD riski tam olarak ortaya konulamamıştır → Prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var
- LD önleyebilmek için "prelenfoma" durumunu ortaya koyabilecek belirteçler veya İBH ile ilişkili LD durumunu erken saptayabilecek yöntemlere ihtiyaç var

Sunum Planı

- EBV epidemiyolojisi
- EBV tanı
- İBH & EBV yönetimi
  - ECCO kılavuzu
- Özet
- **Öneri**