

XIX Congresso della Società GITMO

RIUNIONE NAZIONALE GITMO

TORINO, CENTRO CONGRESSI LINGOTTO, 5 - 6 MAGGIO 2025

Le infezioni virali non CMV

Francesca Compagno

SC Ematologia 2 – Oncoematologia Pediatrica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Pavia

E-Mail: f.compagno@smatteo.pv.it



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Nothing to disclose							

Agenda

- **HHV-6**
- **Parvovirus B19**
- **BK-PyV**

**Perché parlare
di infezioni
non CMV?**

HHV-6

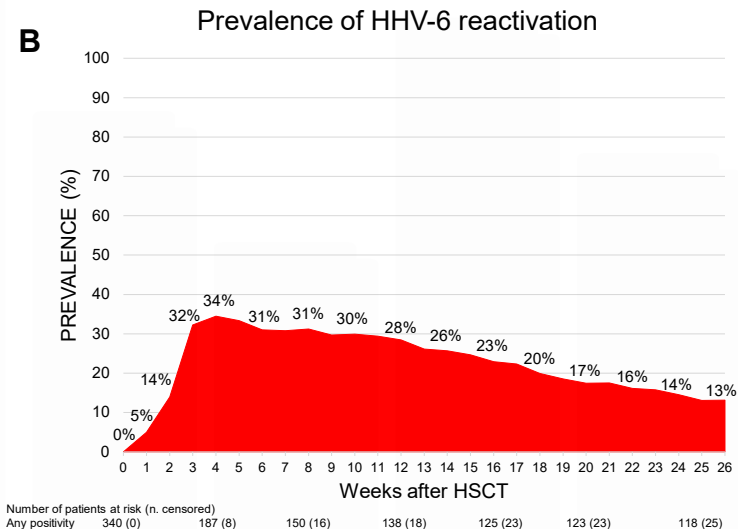
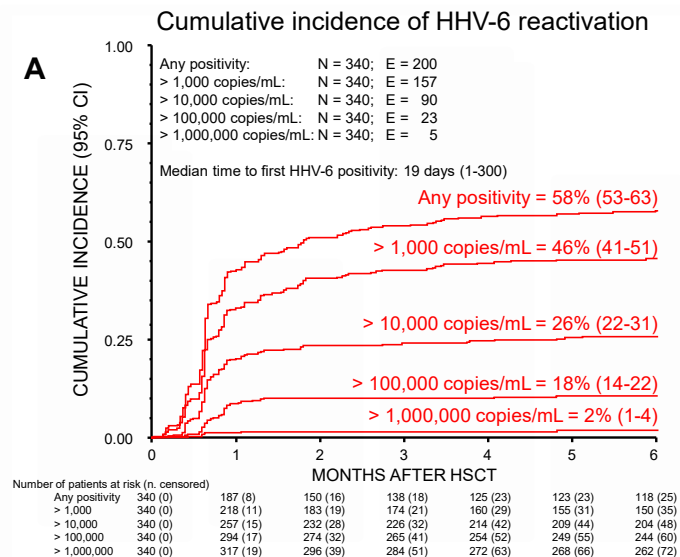
A high incidence of HHV-6 reactivation is often seen after HCT.

The results of clinical reports are not comparable and the impact HHV-6 on transplant outcome is still a matter of debate.

CONTEXT OF RESEARCH

The Influence of HHV6 reactivation on the outcome of hematopoietic cell transplantation in children
340 pediatric patients

→ first positivity occurring a median of 19 days after HCT

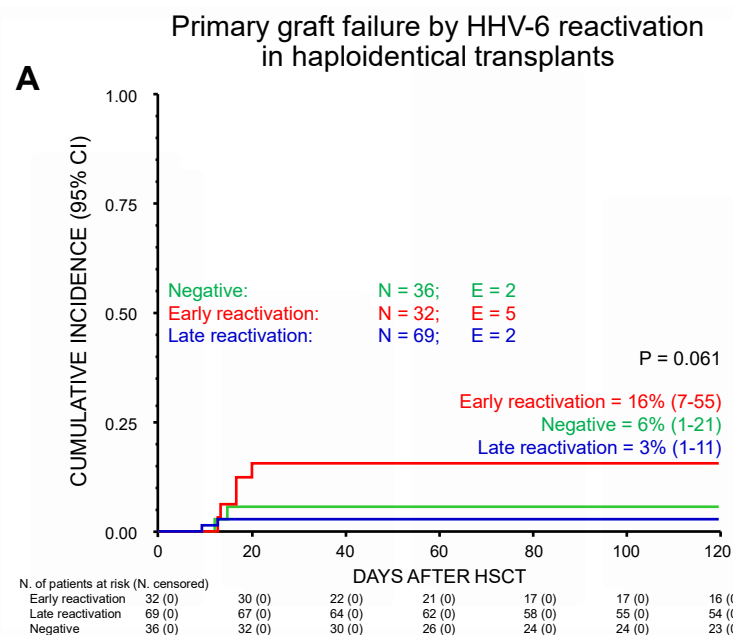
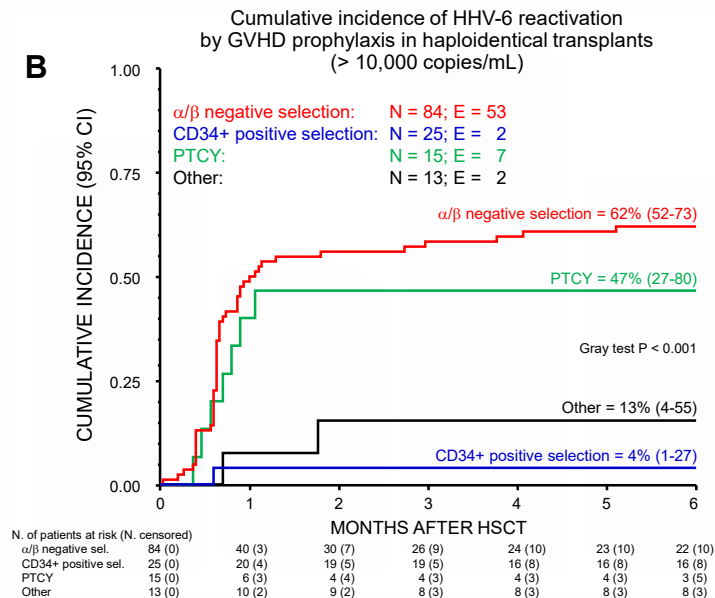


RESULTS

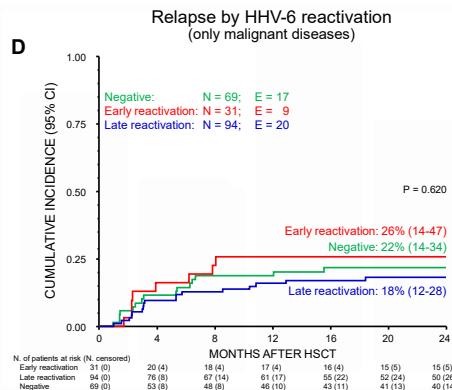
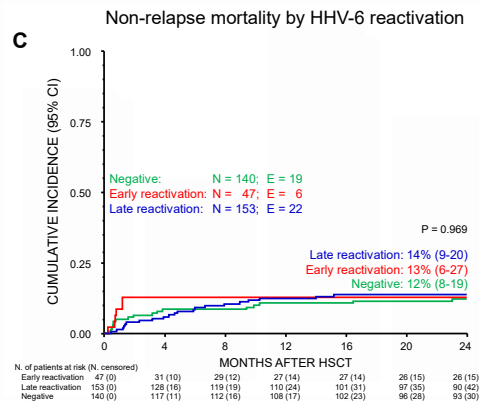
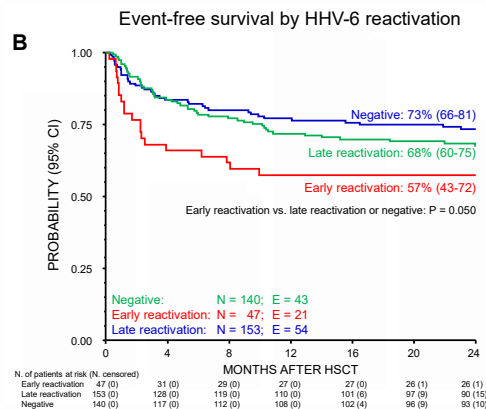
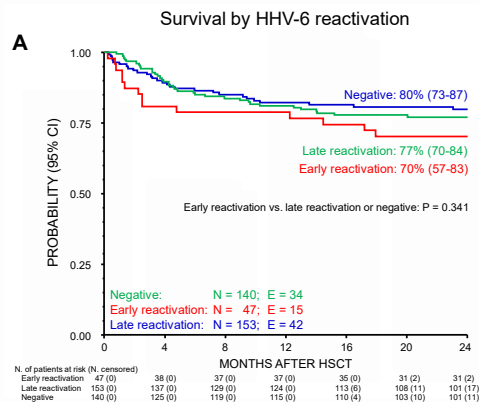
To estimate the incidence of HHV-6 reactivation, identify risk factors, and assess its impact on outcome. Multivariable analysis showed that only haploidentical donor and TBI were associated with HHV-6 reactivation ($P=0.06$).

Multivariable analysis confirmed early HHV-6 reactivation increased PGF risk ($HR = 3.02$; 95% CI, 1.04–8.80; $P = 0.042$).

HHV-6



HHV-6



- Early HHV-6 reactivation (within 15 days) was linked to a lower event-free survival (EFS) ($P=0.05$).

- HHV-6 reactivation did not affect neutrophil or platelet engraftment, graft-versus-host disease, overall survival, or non-relapse mortality.

CONCLUSION

- HHV-6 reactivation is a common event after allogeneic HCT.
- Recipients of an ex vivo T cell depleted graft after TCRab+ negative selection and those receiving a T cell replete graft with PTCY had a significantly higher incidence of reactivation, as compared to transplants from a matched donor.
- Early HHV-6 reactivation is associated with an increased risk of primary graft failure, in the haploidentical setting.

Parvo-B19

Parvovirus B19 can cause severe disease post-HCT, frequently manifesting with anemia, but can also be easily overlooked due to lack of routine screening and ambiguity of manifestations.

Kampouri E et al. Curr Opin Infect Dis 2024, 37:245–253

Overall persistence of PVB19 DNA in asymptomatic individuals ranged from 8.0 % to 36 % in the sero-positive group and 10 % to 30 % in the seronegative group.

Aravindh R et al. Arch Virol (2014) 159:2371–2376

Parvovirus B19 incidence (positive ParvoB19 PCR testing) in HCT recipient around 7% according to different studies (asymptomatic, with less than 1% of patients with symptoms).

Holterhus M, et al. Transplant Infect Dis 2023; 25:e14028
Atay D et al. PediatrTransplant 2018; 22:22.

Parvo-B19

RAPID COMMUNICATION

An unusual outbreak of parvovirus B19 infections, France, 2023 to 2024

d'Humières C et al. Euro Surveill. 2024;29(25):pii=2400339

LETTER

Letter to the editor: Severe parvovirus B19 infections in the immunocompetent population

Giovanetti M et al. Euro Surveill. 2024;29(29):pii=2400438

UN'EPIDEMIOLOGIA NUOVA?

- epidemia ciclica ogni 1-4 anni in Europa, con picco in primavera-estate
- durante l'infezione da Sars-Cov2, casi quasi assenti (2020-2022)
- verificato il netto calo di HPV-B19 nelle unità di EC di donatori nello stesso periodo (prevalenza 0,07%), ritornato superiore ai livelli pre COVID nel 2023, prevalenza 2,4%

La recente epidemia post COVID è cominciata nei mesi invernali 2023-2024

Parvo-B19

CONTEXT OF RESEARCH

Parvovirus B19 infection in Congenital anemias

Dati preliminari

- Casistica AIEOP 2023-2024
- 26 Centri coinvolti
- 2.137 pazienti con anemie rare seguiti presso i 49 Centri AIEOP

Descrizione n.ro di casi di evento acuto

Patologia	Numero di eventi	Frequenza (%)
SCD	154	46.2
Thalassemia	19	5.7
HS	145	43.5
Enzimopatia	3	0.9
Alltro	24	3.6
TOTAL	333	

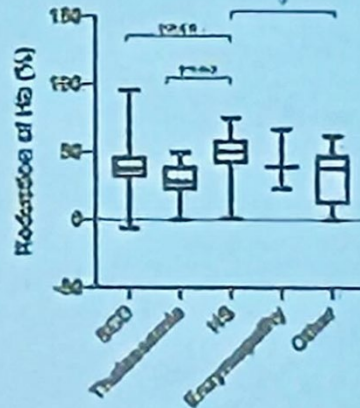
*Dati forniti dalla Dott.ssa R. Colombatti,
presentati alle Giornate AIEOP 2025*

Parvo-B19

I pazienti con HS hanno avuto un calo di Hb più drastico durante l'infezione da Parvovirus B19 rispetto ai pazienti affetti da SCD, Talassemia o altro ($p < 0.0001$).

Patologia	MEDIA (%) di riduzione di Hb
SCD	39,6
Talassemia	29,3
HS	49,8
Enzimopatia	43,1
Altro	32,1

Riduzione di Hb (%) durante l'evento acuto



Dati forniti dalla Dott.ssa R. Colombatti,
presentati alle Giornate AIEOP 2025

Parvo-B19

OPEN QUESTIONS regarding the high incidence of Parvovirus B19 infection in the last years?

- Different Parvovirus B19 serotypes
- Possible correlation with the COVID19 pandemic
- Incidence in normal population
- How much time those the DNA persist in bone marrow after primary infection

Parvo-B19

The study group isolated MSCs from bone marrow (BM-MSCs) and fetal membrane (FM-MSCs) to investigate their permissiveness to B19V infection. The results suggest that both BM- and FM- MSC scan be infected by B19V and, while not able to support viral replication, allow persistence over time in the infected cultures.

MSCs play a crucial role in the maintenance of the hematopoietic stem cell niche in the bone marrow; whether and how BM-resident stromal cells targeted by B19V will be affected on their hematopoietic supportive capacity still remains an open question.

Moreover, the non-permissive MSCs with a persistent presence of B19V DNA might act as a viral reservoir.

Bua, G et al. Parvovirus B19 Infection: A Reservoir and Questionable Safety Concern in Mesenchymal Stem Cells. Int. J. Mol.Sci.2023,24, 820

Parvo-B19

CONTEXT OF RESEARCH

Studio restrospettivo su prevalenza Parvo-B19:

Determinazione di Parvo-B19 DNA su:

- midollo osseo in occasione del prelievo per back-up autologo, entro 30 giorni dal trapianto
- Sierologia per Parvo-B19 (IgM e IgG)
- sangue periferico entro 30 giorni dal trapianto

30 pazienti analizzati

PvB19 DNA positivo in 4 (13%)

IgM negative nel 100% dei casi, IgG positive in 7 pz (23%)

Tutti i pz con DNA rilevato, presentano sierologia con IgG pos

Correlazione con dati della letteratura:

persistenza DNA nel 13% dei pz con pregressa infezione, in pz asintomatici

Range 8%-36% in the sero-positive group; 10%-30% in the seronegative group (Aravindh R et al. Arch Virol (2014) 159:2371–2376).

❓ **Nessun paziente sottoposto a TCSE successivamente, ha presentato riattivazione virale o sintomatologia correlabile a ParvoB19.**

Dati preliminari raccolti su casistica di Pavia, in collaborazione con il Prof. Baldanti, Dipartimento di Microbiologia e Virologia, Fondaz. IRCCS Policlinico S.Matteo, Pavia

BK-PyV

Virus a DNA che ha un'elevata sieroprevalenza nella popolazione generale.

Dopo TCSE causa predominante di **cistite emorragica**

Cistite emorragica correlata al BKV di solito si manifesta nel periodo post-attecchimento (da 2 settimane a 6 mesi dopo il TCSE), classificata in 4 gradi di gravità.

L'unica terapia attualmente disponibile è principalmente quella di supporto.

BK-PyV

ADULT POPULATION

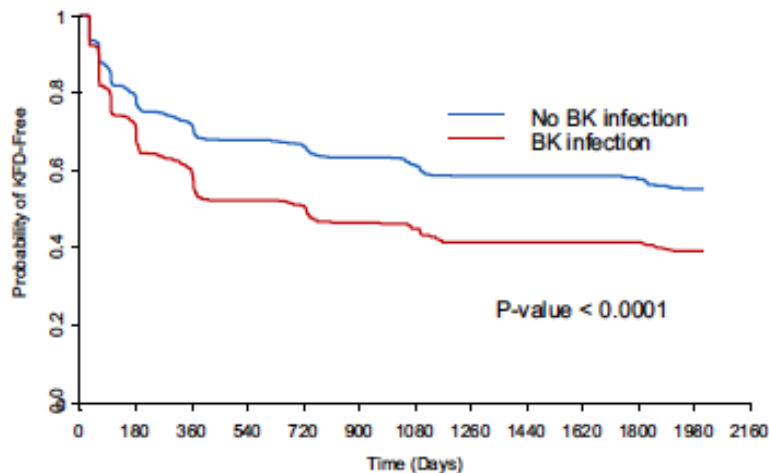
BKV viruria is diagnosed up to 80% of patients

>40% of patients who were diagnosed with BKV infection first, then they developed kidney function decline

HC is estimated to complicate 5% to 25% of HCT and typically occurs after engraftment.

On multivariate analysis:

BKV infection (HR 1.65, 95% CI 1.42–1.91)



- BK viruria remained a significant risk factor for kidney function decline ($p < 0.001$).
- BKV infection was strongly and independently associated with worse patient survival after HSCT.
- Plasma viral load may have more prognostic utility than urine viral load, possibly related to the pathophysiology of BKPvV-HC

Imlay H, Boeckh M et al. Blood Adv 2020, 4(4): 617-628

Abudayyeh A, Rezvani K et al. American J of Transplantation 2016; 16: 1492-1502

PEDIATRIC POPULATION

incidence up to 25% in pediatric settings

At diagnosis of HC, the median load of BKV DNA was 2.3×10^3 copies/mL.

A plasma BKV-DNA load of 10^3 copies/mL: sensitivity of 100% and a specificity of 86% with a NPV of 100% and PPV of 39% for HC.

A urine BKV-DNA load of $>10^7$ copies/mL: sensitivity of 86% and a specificity of 60% with a NPV of 98% and a PPV of 14% for HC.

A BKV load of 10^3 copies/mL on plasma was significantly associated with HC in multivariate analysis (hazard ratio [HR], 6.1; $P = .0006$).

CONCLUSION

- Patients with HC had a significantly higher risk of mortality than patients who did not have HC (HR, 2.6; $P = .018$).
- The values were used to monitor plasma BKV-DNA load, and they provided a better prediction of patients at risk of HC than urine BKV-DNA load.

	N.	(% o range)
Numero di pazienti analizzati	79	(100%)
Età al trapianto (anni, mediana e range)	8	(0.6-18)
Leucemia linfoblastica acuta	17	(41%)
Leucemia mieloide acuta	8	(19%)
Sindrome mielodisplastica	9	(21%)
Linfoma di Hodgkin	5	(12%)
Linfoma non-Hodgkin	3	(7%)
Talassemia major	13	(35%)
Anemia falciforme	12	(33%)
Anemia aplastica grave	3	(8%)
Anemia di Fanconi	2	(5%)
Immunodeficienze	7	(19%)
Donatore familiare HLA identico	13	(17%)
Donatore volontario non consanguineo	23	(29%)
Donatore fam parzialmente compatibile	43	(54%)
Irradiazione corporea totale (TBI)	16	(20%)
Busulfano	32	(41%)
Treosulfano	27	(34%)
Altra chemioterapia	4	(5%)
Midollo osseo	38	(44%)
Sangue periferico	41	(52%)

CONTEXT OF RESEARCH

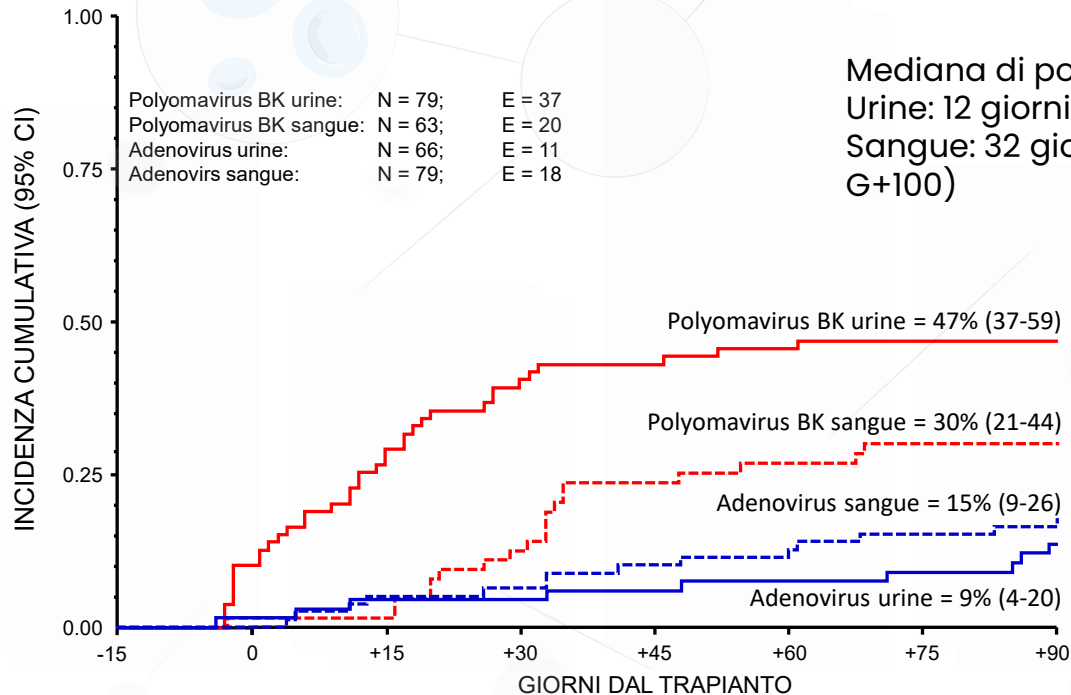
Obiettivo dello studio: **incidenza della riattivazione** di Polyomavirus BK in campioni urinari e plasmatici di pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico.

Valutazione prospettica con determinazione settimanale di Polyomavirus BK DNA su campione di urine e di sangue periferico.

- L'incidenza cumulativa della riattivazione su sangue e urine, nei primi 100 giorni post-TCSE;
- in base al tipo di donatore
- La probabilità di sopravvivenza complessiva e la mortalità trapianto-correlata in base alla positivizzazione del virus su sangue e urine.

BK-PyV

Incidenza cumulativa di riattivazione virale



Mediana di positivizzazione

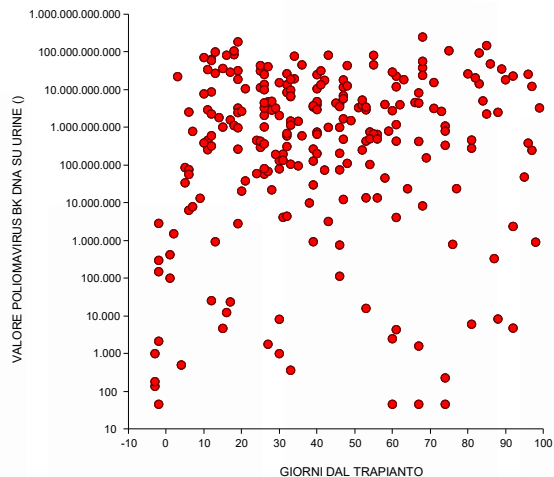
Urine: 12 giorni dal trapianto (range G-3 - G+61)

Sangue: 32 giorni dal trapianto (range G-10 - G+100)

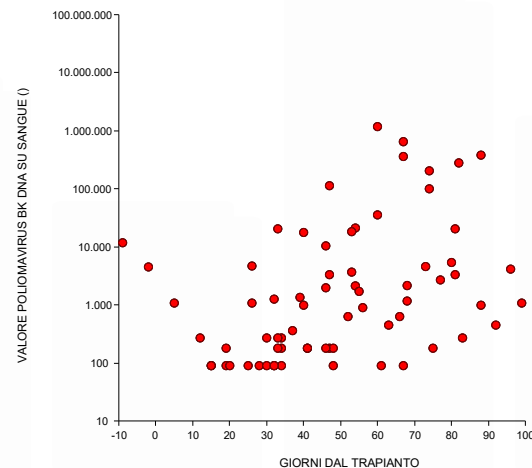
La riattivazione di BKV su urine è risultata essere molto precoce e precede, in tutti i casi, la riattivazione su sangue.

Viruria e viremia per **Polyomavirus BK** in base al giorno dal trapianto

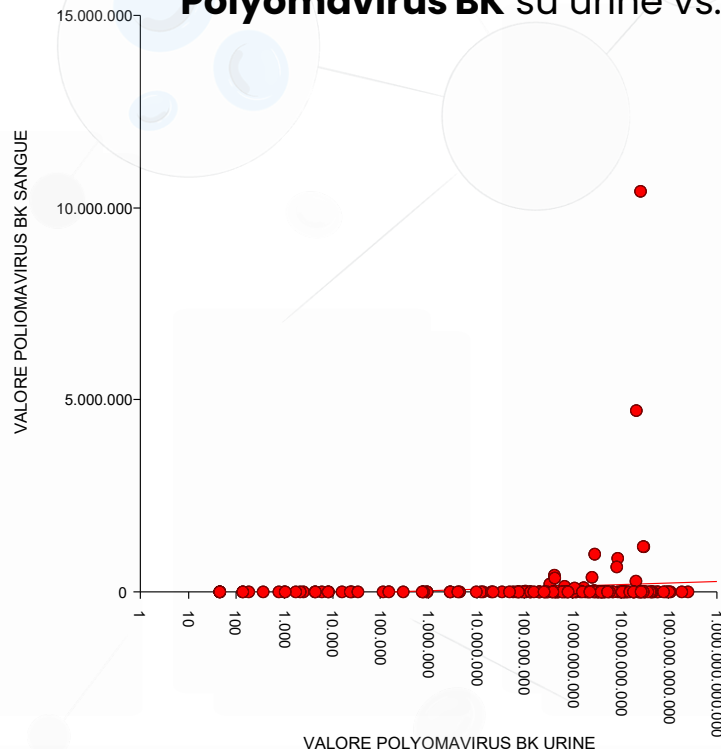
Viruria



Valore di Polyomavirus BK su sangue



Polyomavirus BK su urine vs. Polyomavirus BK su sangue



Mediana Polyomavirus BK su urine:

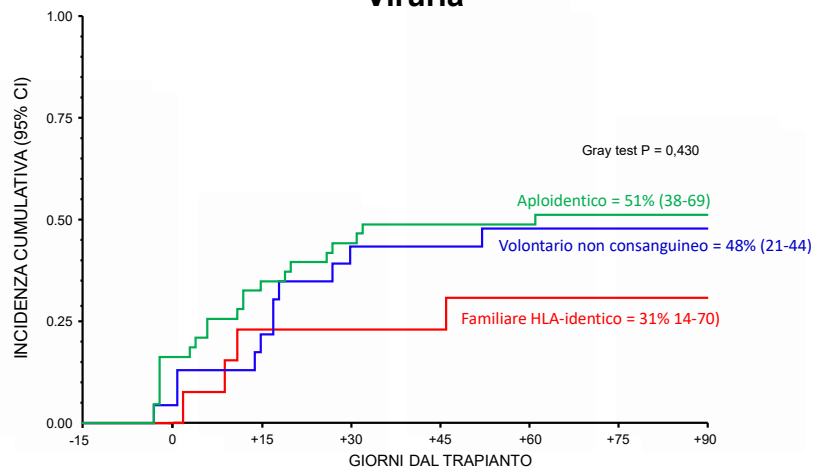
- Sangue Neg = 45 (0 - $1,8 \times 10^{11}$)
- Sangue Pos = $3,8 \times 10^9$ (0 - $2,5 \times 10^{11}$)

Mann-Whitney $P < 0,001$

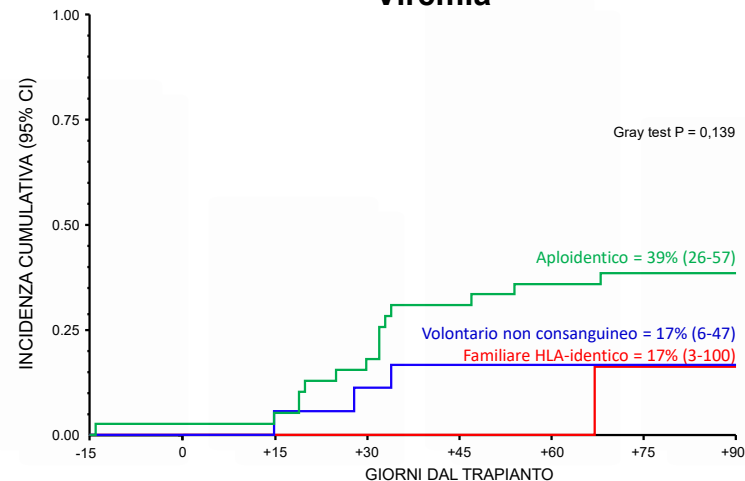
- ☑ È emersa una correlazione statisticamente significativa ($P < 0,001$) tra la riattivazione su sangue e il valore di BKV su urine ma solo per valori di BKV su urine molto elevati
- ☑ riattivazione su sangue si osserva solo a valori elevati di viruria (superiori a 10.000.000 di copie/ml)

Incidenza cumulativa per **Polyomavirus BK** in base al tipo di donatore

Viruria

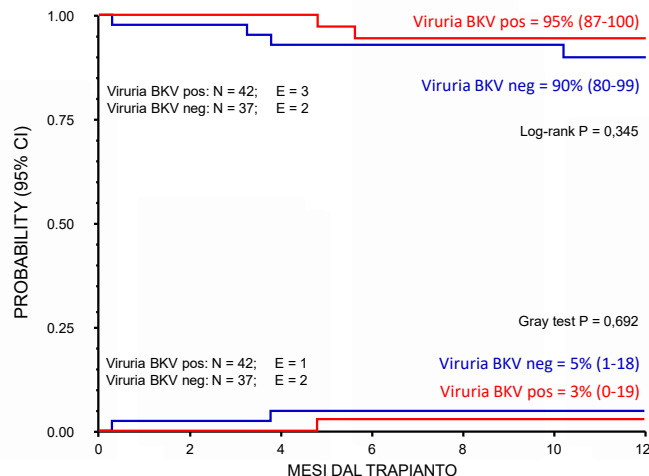


Viremia

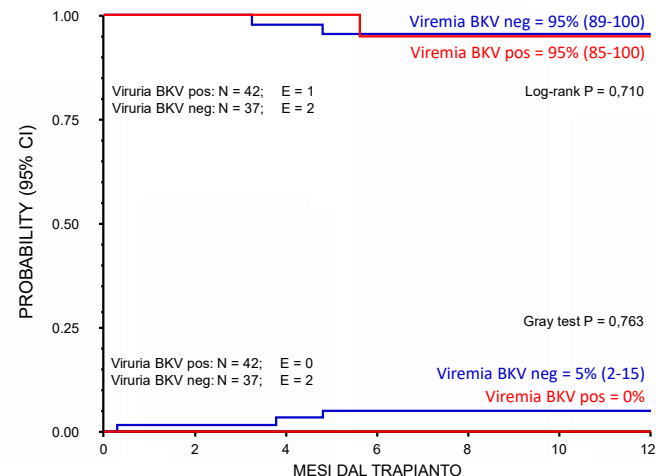


Incidenza cumulativa per **Polyomavirus BK** in base al tipo di donatore

Sopravvivenza e mortalità trapianto-correlata in base a viruria di Polyomavirus BK



Sopravvivenza e mortalità trapianto-correlata in base a viremia di Polyomavirus BK



CONCLUSIONI

- La riattivazione di Polyomavirus BK su urine è un evento molto frequente dopo il trapianto.
- La positività di BKV è nettamente più frequente su urine rispetto alla positività su sangue che si verifica solo con valori di viruria particolarmente elevati.
- È stato ipotizzato, inoltre, che l'entità del deficit immunitario post-trapianto (che si osserva in particolare, e con maggiore gravità, dopo trapianto allogenico da donatore familiare parzialmente compatibile) sia un fattore predittivo di riattivazione del virus
- **In alcune coorti (adulti) c'è impatto sulla morbidità perché causa problemi renali dopo TCSE. A differenza del paziente adulto, la riattivazione di BKV su sangue o su urine, pur aumentando la morbidità non incrementa il rischio di mortalità trapianto-correlata nel bambino**
- Nella nostra coorte di bambini non abbiamo osservato alterazioni significative della funzionalità renale a breve termine.

TAKE HOME MESSAGES

**Our experience
in the pediatric setting**

HHV6

- important role in the haploidentical setting.
- role of pre-emptive monitoring or prophylaxis?

Parvo-B19

- Role of epidemiology
- Persistence in the bone marrow as reservoir
- Impact on transplant outcome?

BK-PyV

- High incidence, low impact on outcome (no influence on TRM)

**Perché parlare
di infezioni
non CMV?**

**U.O.C.
ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Marco Zecca

Giovanna Giorgiani
Tommaso Mina
Elena Bergami
Annalisa Agostini
Francesca Compagno
Alessandra Tolva
Santina Recupero
Stella Boghen
Arianna Panigari
Francesco Delle Cave

CELL FACTORY

Patrizia Comoli
Maria Antonietta
Avanzini
Sabrina Basso
Jessica Rotella
Gloria Acquafredda
Elisa Lenta
Chiara Valsecchi
Stefania Croce
Mariangela Siciliano



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

**Dipartimento
Microbiologia e Virologia**

Prof. Fausto Baldanti
Stefania Paolucci



GRAZIE PER L'ATTENZIONE