

Was der HNO-Arzt über Viren wissen muss...

Dr. med. Daniela Huzly
Abteilung Virologie
Universitätsklinikum Freiburg

Akkreditiert nach
DIN EN ISO/IEC 15189
DAC-P-0212-03-00

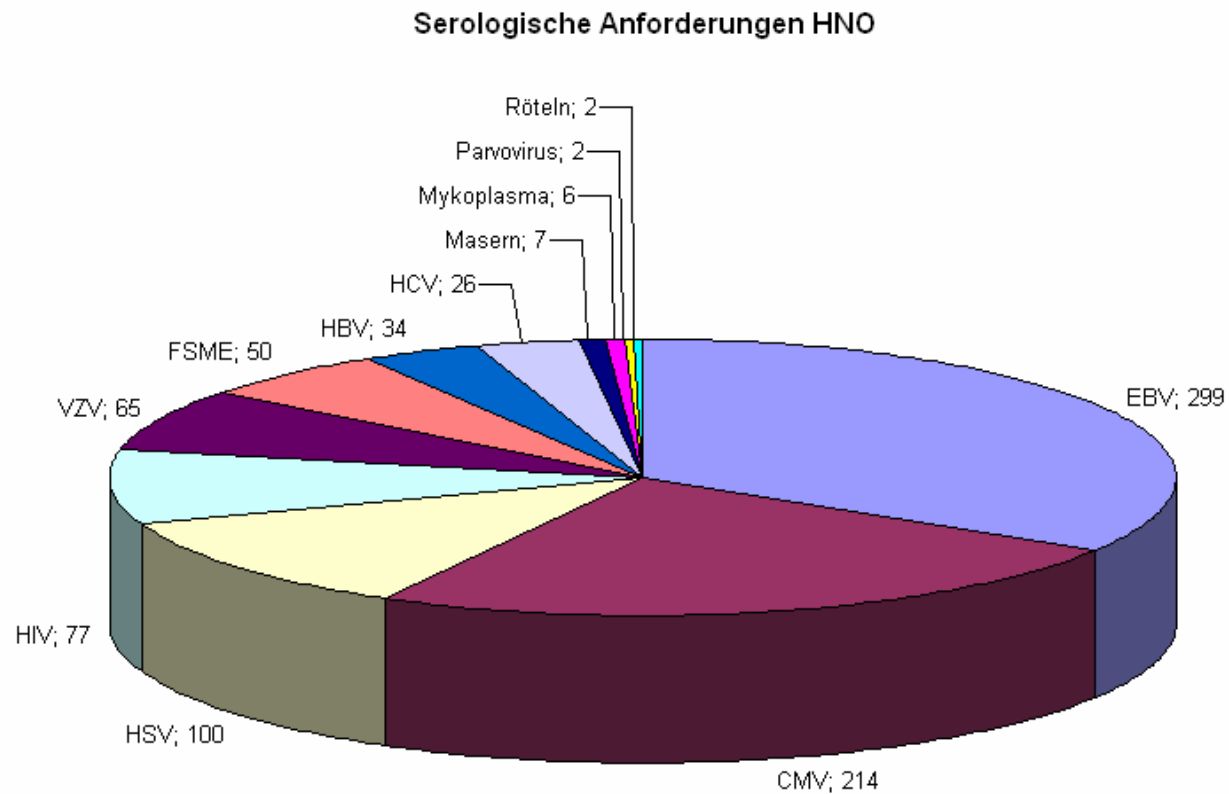


Häufigste Diagnosen

- Ca. 35%: Diagnose fehlt
- Lymphadenitis colli, Lymphadenitis, Tonsillitis, V.a. EBV, V.a. Mononukleose
- Facialisparese
- Hörsturz
- Orale Aphten, stomatitis aphtosa
- Parotisschwellung, Mumps
- V.a. Papillom

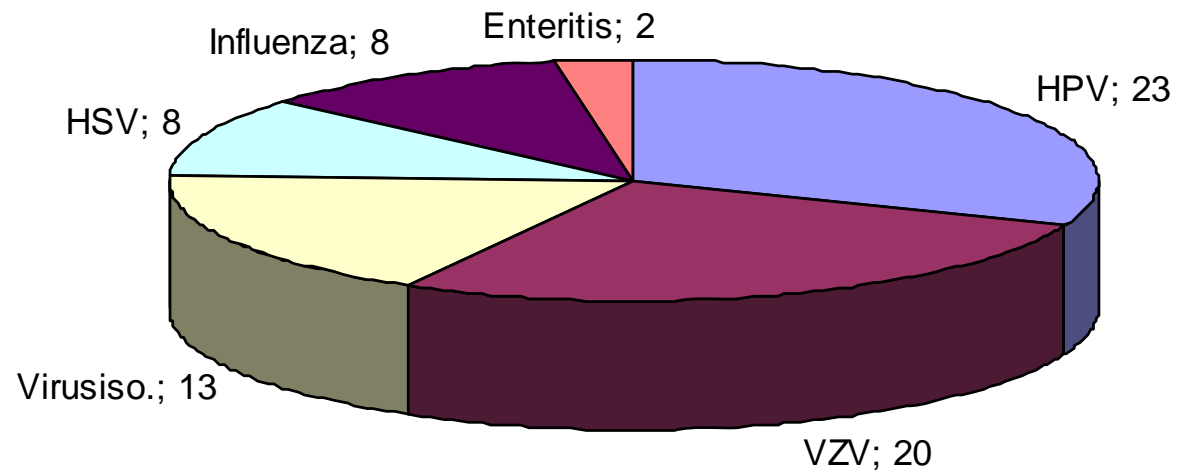


Anforderungsspektrum HNO



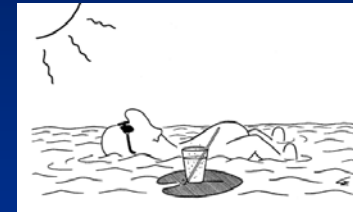
Anforderungsspektrum HNO

PCR-Untersuchungen HNO



Erregerspektrum - sortiert

- EBV, CMV, HSV, VZV: Herpesviren
 - Lebenslange Persistenz nach Primärinfektion
 - Primärinfektion muss von Reaktivierung unterschieden werden
 - Unterschiedliche Symptomatik
 - Serologie alleine nicht ausreichend
 - Angabe der Symptomatik für optimale Nachweisstrategie erforderlich

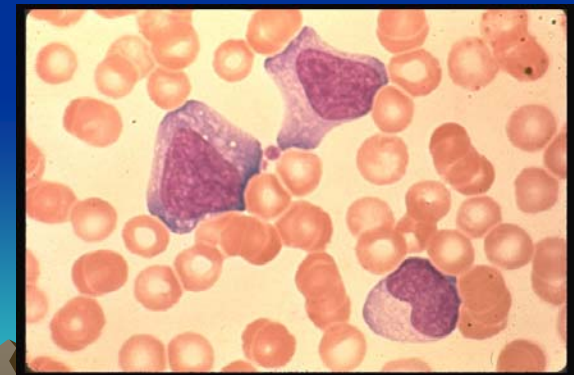
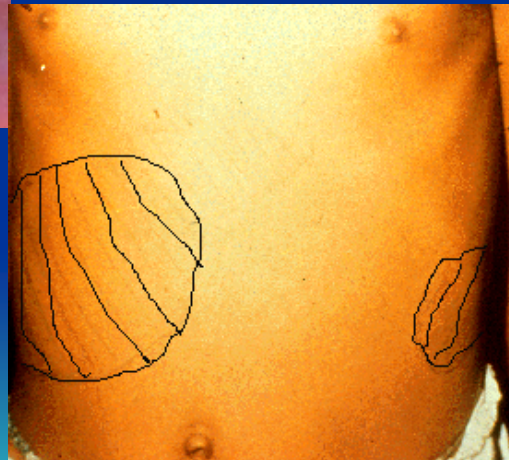


- Diagnostik der EBV-Infektion
- Differentialdiagnostik Lymphadenopathie
- Diagnostik der anderen Herpesviren
- Virale Ursachen für
 - Hörsturz ?
 - Hörminderung?
 - Vestibularausfall ?
 - Facialisparesse ?
 - Parotitis ?
- Material, Logistik



Diagnostik der EBV-Infektion

- Akute EBV-Infektion



EBV - Primärinfektion

Laborparameter

- Leukozytose mit atypischer Lymphozytose
 - Zu Beginn bis zu 50Mio/ μ l, 50-70% T-Zellen, 20% atypische CD8+ (DD ALL!!)
- Erhöhung der Transaminasen, AP und LDH, oft auch Bilirubin
- Thrombopenie, hämolytische Anämie, polyklonale Immunantwort (vor allem IgM)



EBV - Primärinfektion

Diagnostik

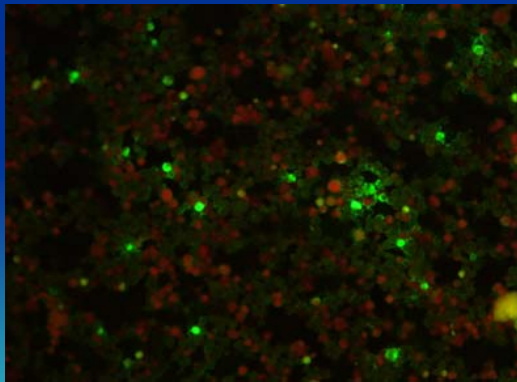
- VCA-IgG
- VCA-IgM
 - bei ca. 90% der akuten, symptomatischen Infektionen hoch positiv
 - kreuzreagiert mit CMV-IgM, kann in niedrigem Niveau lange persistieren, vor allem bei Immunsuppression
- EBNA-1-IgG: wird erst spät gebildet, Anwesenheit schließt frische Infektion aus



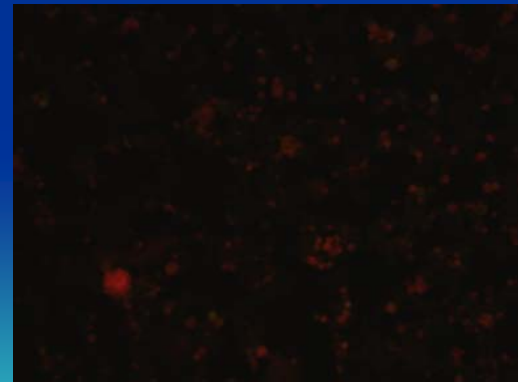
VCA-IgG Avidität

- Misst die Bindungsfestigkeit der Antigen-Antikörper-Komplexe
- Niedrige Avidität beweist frische/kürzliche Primärinfektion (frühestens nach 3-4 Wo. hoch)

VCA-IgG
IFT ohne



und mit 7M
Urea



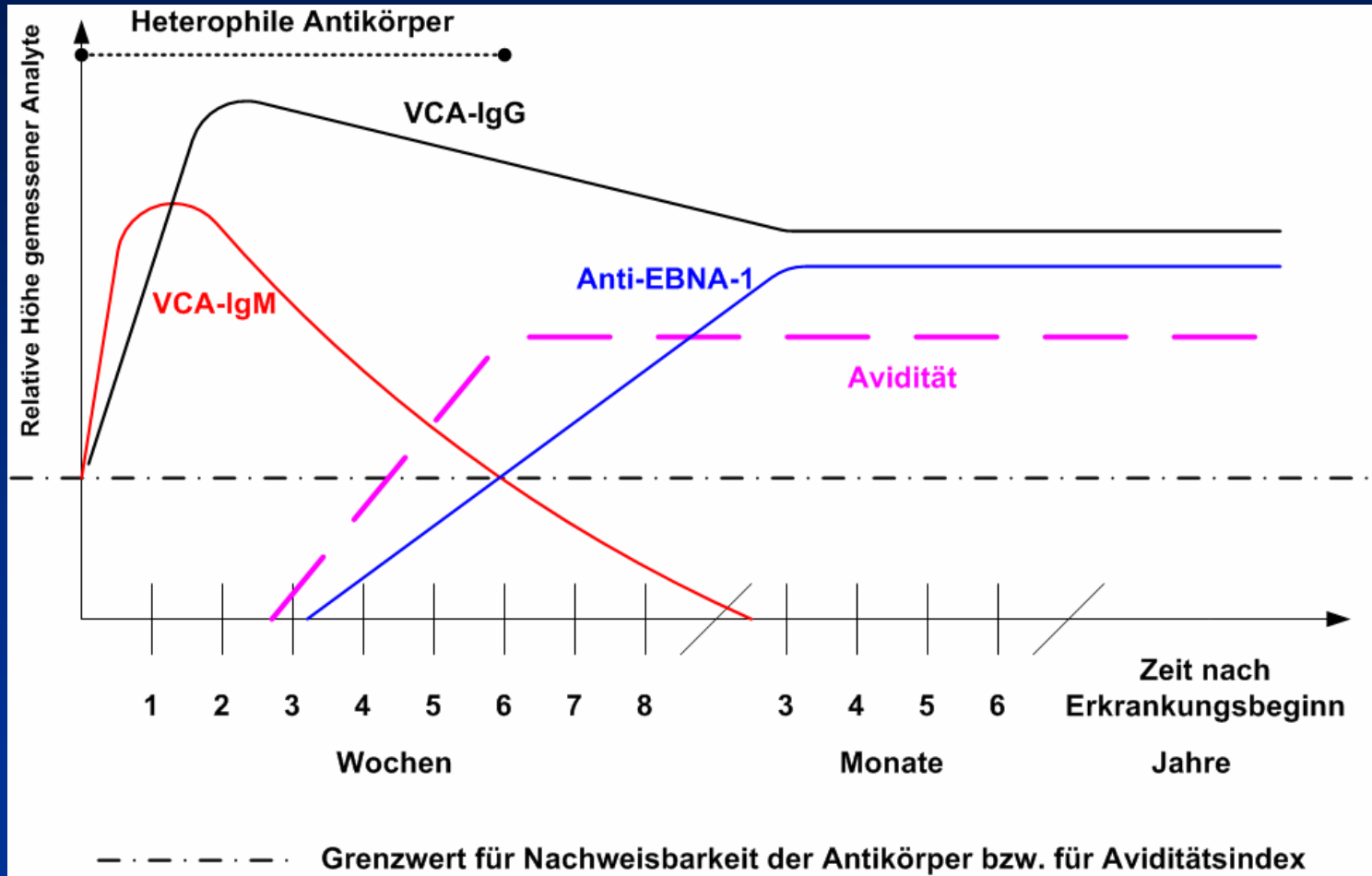
EBV-Primärinfektion

Schnelltest

- Basis des Schnelltests (Paul-Bunnell und Monospot) : Heterophile Antikörper
 - kreuzreagierende Ak gegen Antigene, die in verschiedenen Spezies existieren und nicht phylogenetisch verwandt sind
 - agglutinieren Schafs- oder Pferdeerys aber reagieren nicht mit EBV-Antigenen
 - Grund für deren Bildung unklar
- Bei ca. 75% der *typischen* Verlaufsformen bei 15-25jährigen positiv
- Negativ bei atypischen Verlaufsformen, vor allem im Kindesalter
- positiv auch bei
 - HIV, Parvovirusinfektion, Röteln, Lymphomen, SLE, andere Autoimmunerkrankungen



EBV - Idealisierter Verlauf der Parameter



Probleme bei der EBV-Diagnostik

- Ca. 20-25% der Erkrankten gehen erst spät zum Arzt (nach 3-4 Wo.)
 - Zusatzteste nicht immer hilfreich
 - Avidität schon intermediär oder hoch
 - Späte Banden in Blots schon sichtbar
- Verlaufsserum notwendig für Diagnose!
 - Kommen leider sehr selten!



CMV - Infektion

- Akute CMV-Infektion: fieberhafter Infekt mit Begleithepatitis, Lymphadenopathie
- Im Erwachsenenalter oft protrahierter Verlauf mit verlängerter Rekonvaleszenz
- Leukopenie mit relativer Lymphozytose



Diagnostik der CMV-Infektion

- CMV-IgG und CMV-IgM
- Bei positivem CMV-IgM: CMV-IgG Avidität
 - Reifung dauert 3-5 Monate
 - Bei hoher Avidität ist frische Infektion ausgeschlossen
- Bei niedriger Avidität und unklarer Symptomatik: PCR aus Vollblut
 - Ist im 1. Monat der Infektion zu 100% positiv



Weitere Ursachen für Lymphadenopathie

- HIV
 - Primärinfektion
 - Stadium 3
- Röteln (Exanthem, sehr selten)
- Begleitsymptom bei akuten respiratorischen Virusinfekten
- Andere Erreger (keine Viren)



Herpes simplex Virus I

- Primärinfektion: stomatitis aphtosa (Mundfäule)
- Nicht zu verwechseln mit:
 - Oralen Aphten (noch kein viraler Erreger identifiziert)
 - Herpangina (durch Coxsackieviren)



Herpes-simplex Rezidiv



Fig. 88. Herpes labialis



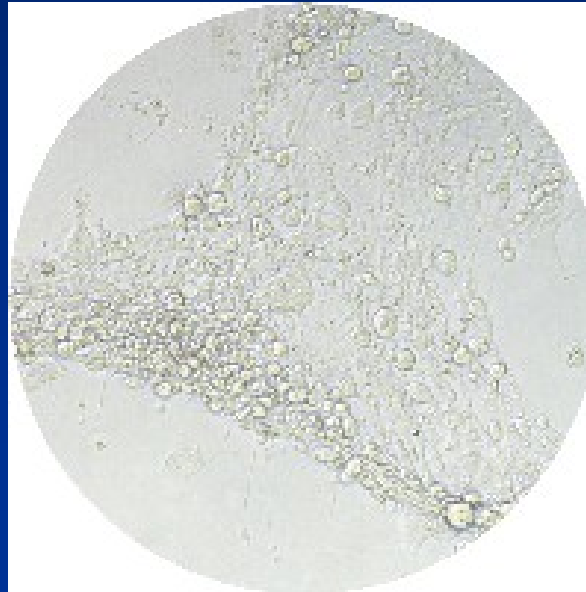
HSV als Ursache neurologischer Erkrankungen

- HSV-Enzephalitis
 - Schweres, akutes Krankheitsbild, ohne Therapie oft letaler Ausgang
- HSV-Myelitis, HSV-Meningitis
 - Durch Herpes simplex 2 (genitalis)
 - Subakutes Geschehen
- HSV als Verursacher isolierter Cranialer Nervenläsionen nicht beschrieben



Diagnostik der HSV-Infektion

- Abstrich (flocked swabs) aus Läsionen
- Virusisolierung



Diagnostik der HSV-Infektion

- Serologie für Akutdiagnostik ungeeignet
 - Seropositivität zeigt latente Infektion an
 - Ca. 85-90% der Erwachsenen seropositiv
 - Serokonversion nach Primärinfektion verzögert
 - Kann mehrere Wochen dauern
 - IgM kommt nicht früher und ist bei Reaktivierungen nur selten nachweisbar
 - IgM kann persistieren



Varicella-Zoster-Virus

- Primärinfektion:
Varizellen
(Windpocken)
 - Klinische Diagnose
- Rezidiv: Zoster
 - Bei untypischer Lokalisation bzw. Ausdehnung und bei V.a. Zoster oticus/ ophthalmicus : Abstrich aus Läsionen, PCR



Varicella-Zoster-Virus

Neurologische Erkrankungen

- VZV-Enzephalitis
 - Vor allem bei Immungeschwächten Pat.
 - Subakutes Geschehen, protrahierter Verlauf
- VZV-Meningitis im Rahmen der Primärinfektion
- VZV-Myelitis, -Radikulitis, Neuritis
 - Facialisparesse als häufigste Nervenläsion
 - Sehr schmerzhaft



Diagnostik der VZV-Infektion bei neurologischen Symptomen

- PCR aus Liquor
- Antikörper-Spezifitätsindex (Liquor-Serum-Paralleluntersuchung)
- Serologie alleine nicht hilfreich
 - 95% der Erwachsenen seropositiv, IgM bei Rezidiven selten und spät, kann persistieren; IgA bei ca. 70%, ebenfalls spät



Virale Ursachen für...

- Hörsturz
 - Keine
- Vestibularausfall
 - Möglicherweise im Anschluss an akute virale Infekte, ohne therapeutische Relevanz
- Facialisparesie
 - Varicella Zoster im Rahmen einer Reaktivierung im ZNS



Virale Ursachen für...

- Hörminderung
 - Bei Kindern bis 6 Jahren: Progrediente Innenohrschwerhörigkeit durch kongenitale CMV-Infektion
 - Infektion bei Geburt symptomlos, Diagnose wird nicht gestellt
 - Ca. 0,5-1% der Neugeborenen sind infiziert, 10-15% entwickeln einseitige oder beidseitige Innenohrschwerhörigkeit
 - Kinder scheiden meist über Jahre CMV im Urin und/oder Speichel aus



Virale Ursachen für...

- Parotitis

- Mumpsvirus: Infektion selten geworden, Diagnostik durch IgG, IgM (Cave: Unspezifitäten bei IgM)
- Adenoviren: selten im Rahmen einer akuten Infektion. Diagnostik durch PCR aus Speichel (Abstrich) oder Stuhlprobe



Material – Logistik - Befunde

- Serum nur geeignet für
 - Diagnostik der akuten EBV- und CMV-Infektion
 - Masern, Mumps, Röteln, Parvovirus B19
 - Hepatitis- und HIV-Diagnostik
 - Exoten (Dengue, Hanta, Chikungunya...)



Material – Logistik - Befunde

- Für lokale Infektionen
 - Der Haut/Schleimhaut: Abstrich
 - Des Respirationstrakts: Rachenabstrich, NPS, Tracheal oder Bronchialsekret
 - Des Gastrointestinaltrakts: Stuhl
 - Des ZNS: Liquor
- Untersuchungsverfahren:
PCR/Virusisolierung



Material – Logistik - Befunde

- Auswahl der Verfahren: bei uns
- Voraussetzung: Angabe von Symptomen,
Angabe von Grunderkrankungen
 - Wenn möglich: Angabe der Dauer von Sympt.
- Im Zweifelsfall: Bitte anrufen!
Piepser: 12-7533



Abteilung VIROLOGIE (Direktor Prof. Dr. med. O. Haller)

Labor-Nr.:

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene

Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg
Telefon 0761-203-6567 Fax 0761-2036603 Dienstplepser 12-7533

www.mikrobiologie.uniklinik-freiburg.de/diagnostik
Version: 10/2010 DHMP

STATIONÄR

AMBULANT

WAHLESTUNG: JA NEIN

KASSE SELBST PRIVAT

EINSENDER: (Klinik + Station / Ambulanz)

PATIENT (Aufkleber):

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Straße, Hausnr.: _____

PLZ, Wohnort: _____

Rechnungsempfänger: Krankenhaus Patient
 sonstige Person (nicht Patient):

Name, Vorname, Anschrift: _____

Telefon-Nr. des Einsenders

Nur bei Notdienstleistungen etc.:

Vorwahl: _____ Rufnr.: _____ Plazzo: _____

Spender:

Name und Unterschrift des Einsenders

Zeitmehr der Verletzung:

Nur vollständige Angaben ermöglichen eine effiziente und sparsame Untersuchung!
Zu Indikation und Material: siehe Rückseite!

EILIG!!! Ergebnis benötigt bis: _____ Ergebnis an Fax/Tel.: _____

Untersuchungsmaterial:

Entnahmedatum: _____

Uhrzeit: _____

- Serum Bläscheninhalt NPS Fruchtwasser Kammerwasser
- EDTA-Blut Urin Trachealsekret Abstrich/Lokalisation: Sonstiges:
- Nabelschnurblut Stuhl Bronchiallavage (BAL) Biopsie / Lokalisation:
- Liquor Rachenabstrich Gurgelwasser Autopsiematerial/Lok.:

Antikörpernachweis/Serologie (kurzt. Blutproduktgabe?: Nein Ja, zuletzt am: _____)

- Mycoplasma pneumoniae Varicella-Zoster nach Impfung Hepatitis A nach Impfung HIV
- Q-Fieber (Cox. burnetii) Herpes simplex (HSV) Hepatitis B nach Impfung HTLV1/2
- Masern nach Impfung HSV typenspezifisch Hepatitis C Hanta/Toscana
- Mumps nach Impfung Zytomegalie (CMV) Hepatitis D Dengue
- Röteln nach Impfung Epstein-Barr (EBV) Hepatitis E Sonstiges:
- Parvo B19 HIV 8 (Fremdlabor)
- FSME nach Impfung

Erregernachweis

Virusisolierung: PCR:

- CMV CMV HHV8 (Fremdlabor) Resp. Viren Panel¹ JC-Virus HIV HIV Resistenz
- EBV Adenoviren Enterit/viren Panel² BK-Virus HBV HBV Genotyp/Resistenz
- HSV1/2 HSV Parvo B19 Enteroviren Papillomviren (nur schleimhautpath.) HCV HCV Genotyp
- VZV Parechoviren Sonstiges:

¹ Adeno-, Boca-, Corona-, Entero-, Influenza-, Parainfluenza-, Parecho-, Rhinoviren, HMPV, RSV, Bord. pertussis, Chlam. pneum., Legionella pneum., Mykoplasma pneum.

² Adenoviren, Astroviren, Noroviren, Rotaviren

Diagnose (s. auch unten):

akut erkrankt seit:

ohron. Erkrankung

Erkrankung:

- Infekt der Luftwege Exanthem
- Pneumonie Enteritis
- Meningitis/Enzephalitis Hepatitis akut chronisch
- Myokarditis LK-Schwellung Lok.:
- Parotitis/Adenitis Mononukleose
- Nephritis FUO

Untersuchungsanlaß:

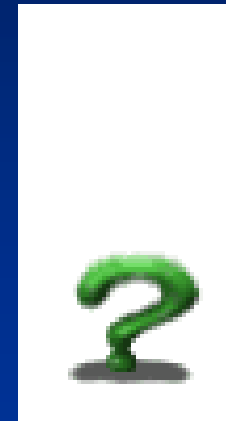
- Schwangerschaft
- SSW: _____
- Routineüberwachung
- Präop. Untersuchung

Anamnese:

- Transplantation Tumor
- KM Niere Leber
- Herz Lunge
- Immunsuppression HIV
- Auslandsaufenthalt:
- Schwangerschaft SSW:

Infektparameter: Fieber _____ CRP _____ GPT _____ Leukozyten _____

Antivirale Therapie: Nein Ja, mit _____ Seit: _____



ES GIBT EINE ZWEITE SEITE!!!

Probengewinnung und Transport

CMV-PCR im Blut

Für die CMV-PCR werden mind. 5 ml EDTA-Blut benötigt. WICHTIG: Das Blut muss bis 11:00 im Labor sein, damit es noch am selben Tag bearbeitet werden kann. In Notfällen kontaktieren Sie bitte den diensthabenden Arzt über Plepser 12-7533 oder über die Pforte des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene: Tel. 2036510.
Wenn außer der CMV-PCR noch andere Untersuchungen aus dem EDTA-Blut gemacht werden sollen, sollte, wenn möglich, ein zweites EDTA-Röhrchen abgenommen werden!

HIV-Viruslastbestimmung

Für die HIV-Viruslastbestimmung werden 10 ml EDTA-Blut benötigt; das Material sollte un zentrifugiert nicht länger als 24h unterwegs sein. Zentrifugiert und in Röhrchen mit Plasmaseparations-Gel ist der Probentransport unproblematisch.

Respiratorische Viren

Für den Nachweis von respiratorischen Viren aus Rachen- oder Nasenabstrich nehmen Sie bitte COPAN flocked swabs mit Transportmedium, SAP Nr. 60093919. Externe Krankenhäuser können diese Abstrichröhrchen bei uns anfordern. Bei Infektionen der tiefen Atemwege sollte ein Bronchalsekret gewonnen werden.

Welches Material für welche Indikation?

| | |
|--|--|
| Meningitis/Enzephalitis | HSV-, VZV-, Enterovirus-Enzephalitis: Liquor (Enteroviren auch Stuhl, dort länger nachweisbar) FSME, Masern, Mumps: Serum Retrospektiv: Liquor + Serum vom selben Tag, mit Albumin- und IgG-Werten |
| Pneumonien | Optimal: Bronchialsekret, Trachealsekret, Nasopharyngealsekret. Bei V.a. virale Atemwegsinfekte Rachenabstrich (s.o.). KEIN Sputum. Serologie nicht geeignet. |
| Myokarditis | Nur bei akuter Myokarditis im Säuglingsalter: Stuhl für Enterovirusisolierung Bei akuter Myokarditis im Erwachsenenalter kann allenhöchstens der Versuch einer serologischen Retrospektivdiagnostik (M. pneumoniae, C. burnetii) unternommen werden. Alle anderen Serologien sind nicht aussagekräftig. Enteroviren, evtl. Adenoviren, sind nur noch im Myokard (Biopsie) per PCR oder In-situ-Hybridisierung nachweisbar. Parvovirus-DNA ist auch ohne Myokarditis nachweisbar. |
| Enteritis | Stuhl |
| Colitis | Biopsiematerial |
| Ösophagitis (HSV) | Biopsiematerial |
| Herpes (H. genitalis, labialis, Stomatitis, Mucositis, Keratitis, Ekzema herpeticatum) | Abstrich/Bläscheninhalt/Kammerwasser Serologie nur zur Klärung Primärinfektion (seronegativ bei positiver Isolierung)/Rezidiv geeignet. |
| Varizellen/Zoster | Abstrich/Bläscheninhalt; bei V.a. Generalisierung auch EDTA-Blut (PCR). Bei ZNS-Beteiligung Liquor. |
| Neugeboreneninfektion | Urin für CMV; EDTA-Blut/Abstrichmaterial für HSV; Serum höchstens bei V.a. Rubellasyndrom (IgM), Parvovirusinfektion (PCR + IgM). Bei Myokarditis Stuhl und evtl. Serum für PCR. |

Wieviel Material wird benötigt

| | |
|------------------------------|--|
| Hepatitisserologie | ca. 1ml Serum |
| HIV-Serologie | ca. 200µl Serum |
| Andere Serologien | ca. 50µl Serum/Parameter |
| Liquor HSV-VZV-PCR | 200µl Liquor |
| Liquor Enterovirus-PCR | 140µl Liquor |
| Liquor Antikörper | ca. 1ml Liquor, zusätzlich ca. 500µl Serum |
| CMV-PCR | 5 ml EDTA-Blut |
| EBV-PCR | 5 ml EDTA-Blut un zentrifugiert (keine Geißlröhrchen) |
| HIV-Viruslast | 10 ml EDTA-Blut (Extraröhrchen) |
| HBV-Viruslast | 1ml Serum |
| HCV-Viruslast + Genotyp | ca. 1ml Serum/EDTA-Plasma |
| CMV-Kurzzeitkultur | ca. 1ml Urin |
| Material für Virusisolierung | ca. 1ml, bei flüssigem Material; nicht zu stark verdünnen!! Bei Stuhl erbsgroßes Stück |

Bei anderen klinischen Fragestellungen bitte mit uns Rücksprache nehmen: von außerhalb 0761/203-, vom Klinikum 17-Zentrale: -6510 Eingangslabor: -6567 Arztzimmer: -6609, 6610, 6588 Notfallhandy: 0176 7617665 (keine Befundabfragen) Plepser: 12-7533 (im Kliniknetz)

Material – Logistik - Befunde

KIS Freiburg Befundinformation: Schäfer, Rainer *26.12.1963 PIZ=28382278

Labor: Viro/Sero Zeitraum: Eine Woche zurück (12.04.2010 bis 19.04.2010) Ändern

| Datum | Befund-Nr. | Befundung | Auftraggeber | S | Labor |
|----------|------------|-------------------------------------|--------------|----|-------------------|
| 14.04.10 | 699526 | 15.04.10 Dr. Valeria Kapper-Falcone | HNO/Kilian | ok | Vir/Abt Virologie |

Befundtext
V.a. lymphoepithelialen Tumor

Testergebnisse

| Test (Einheit) | Wert |
|-----------------------------|----------------|
| EBV-VCA-IgG IFT [Titer] | 1:512/positiv |
| EBV-EBNA-1-IgG CLIA [AU/ml] | 482,00/positiv |

IMM Mikrobiologie und Hygiene Klinik

KIS Freiburg

Befunddetails
Schäfer, Rainer *26.12.1963 PIZ=28382278

Befund

Labor: Vir/Abt.Virologie (MLVR)
Auftr.geber: HNO/Kilian
Auftrag: 699526 vom 14.04.2010 14:13 Uhr
Befundung: 15.04.2010 15:10 Uhr
Bearbeiter: Dr. Valeria Kapper-Falcone
Status: Endbefund
Anforderer:

Bemerkung:
V.a. lymphoepithelialen Tumor

Material

Material: Serum
Abnahme: 14.04.2010 08:00 Uhr
Bearbeiter: Dr. Valeria Kapper-Falcone
Status: Endbefund

Bemerkung:

Parameter

Parameter: EBV-EBNA-1-IgG CLIA
Wert: 482,00/positiv AU/ml
Ref.bereich:
+ / -
Status: ok (Endbefund)

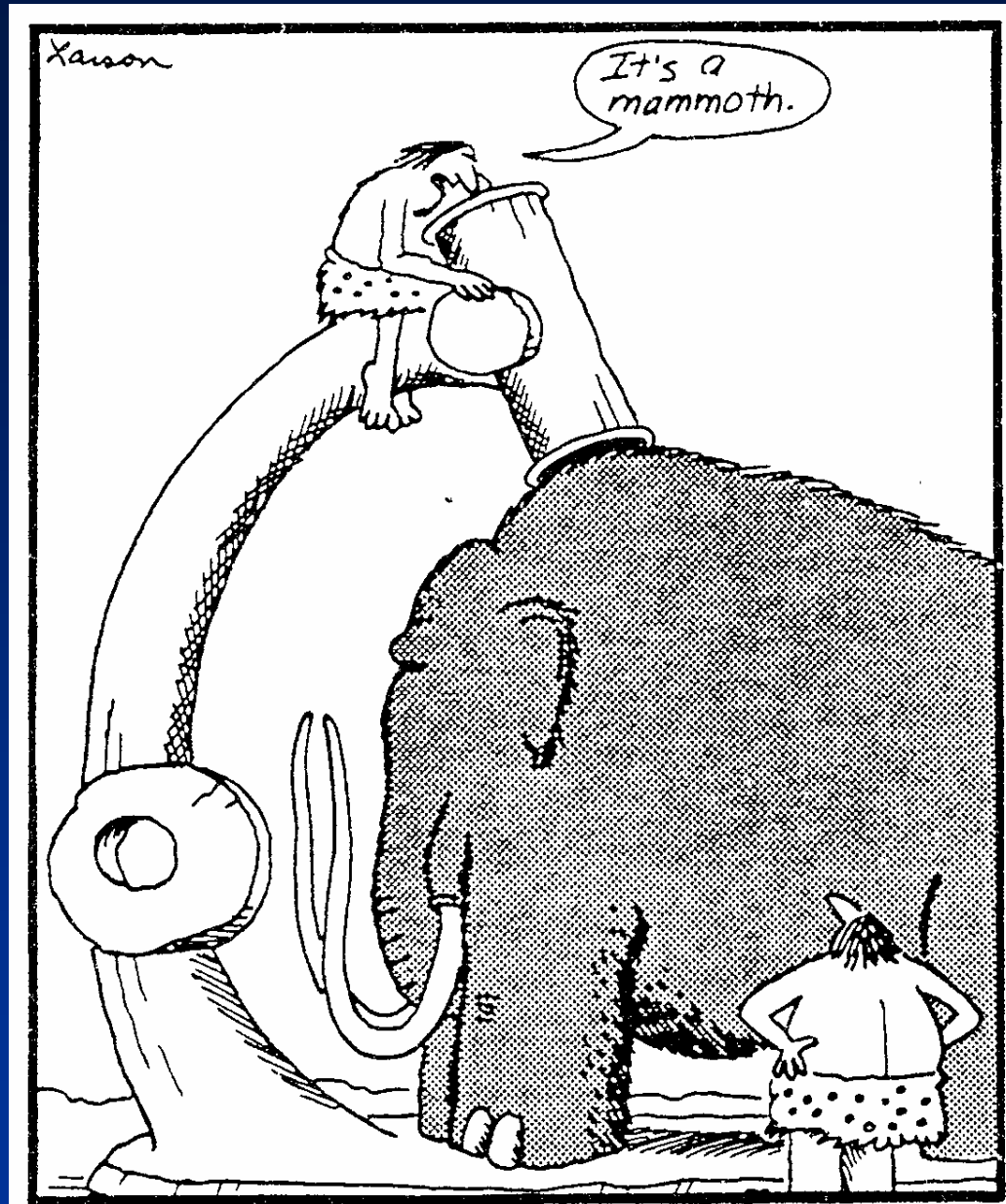
Bemerkung:
Bei Anwesenheit von Antikörpern gegen EBNA-I kann EBV-Primärinfektion ausgeschlossen werden. EBV-Ser-

Schließen

Erreichbarkeit

- www.uniklinik-freiburg.de/virologie/live/diagnostik
- 12 – 7533
- 0178 7617665 (Notfälle!!)





Early microscope