



SEROLOGIE

Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus Die richtige Diagnostik je nach Klinik

WORUM GEHT ES?

Das Zytomegalievirus (CMV) kann, ebenso wie das Epstein-Barr-Virus (EBV), eine Mononukleose hervorrufen. Trotzdem wird bei der Diagnostik von Mononukleose-Syndromen der CMV-Nachweis häufig vernachlässigt, und das, obwohl eine CMV-Infektion schwerwiegende und irreversible Folgen nach sich ziehen kann, insbesondere während der ersten Monate einer Schwangerschaft oder bei Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz.

INDIKATIONEN / ZIELGRUPPEN

- Mononukleose-Syndrom
• Unklare Hepatitis
• Schwangere, vor allem in den ersten Schwangerschaftsmonaten
• Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz

VORTEILE / WAS BIETET DER TEST?

Das systematische CMV-Screening in Ergänzung zum EBV-Screening ermöglicht:
• Die Abklärung des serologischen Status im Falle einer Adenopathie oder unklaren Hepatitis und die gezielte Behandlung der Patientin / des Patienten
• Die Abschätzung der Möglichkeit einer Koinfektion und die Anpassung der Behandlung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten
• Die präzise Risikoevaluation in der Schwangerschaft: nur CMV stellt ein schwerwiegendes Risiko dar





# Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus

## Die richtige Diagnostik je nach Klinik

### ■ Einführung

Das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Cytomegalovirus (CMV), das Herpes simplex-Virus (HSV-1 und HSV-2) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehören zur Gruppe der Herpesviridae. Alle zeichnen sich aus durch eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung, eine äusserst hohe Infektiosität sowie durch die Eigenschaft der Persistenz im menschlichen Körper nach Erstinfektion.

EBV und CMV haben auch andere Gemeinsamkeiten: Zum einen zeigen die Infektionen eine ähnliche Symptomatik (Bild der infektiösen Mononukleose, virale Hepatitis), zum anderen sind serologische Kreuzreaktionen nicht selten. Aus diesem Grund möchten wir in der Folge die adäquate Diagnostik je nach klinischer Situation darlegen.

### ERSTER TEIL:

#### Die Epstein-Barr-Virus-Infektion - von der asymptomatischen bis zur fulminanten Form

### ■ Autorin

Dr. med. Luljeta Nevzati, Fachbereichsleiterin Serologie und Immunologie, Unilabs Dübendorf

### ■ Das Virus

Es gibt zwei EBV-Typen. Typ 1 überwiegt auf den meisten Kontinenten mit Ausnahme von Afrika, wo beide Typen gleich häufig vorkommen. Die EBV-Übertragung erfolgt durch engen physischen Kontakt, Speichel ist das Vehikel der Infektion. Weltweit beträgt die Durchseuchung bei Erwachsenen 80-90 %.

### ■ Die Infektion

Die Zielzellen für EBV sind B-Lymphozyten und undifferenzierte Epithelzellen des Oropharynx (Waldeyerscher Rachenring). Nachdem sich das Virus während der Primärinfektion in den Epithelzellen repliziert hat, kann es nach deren Lyse andere Zielzellen infizieren und einige Monate im Speichel persistieren.

Die latente Infektion persistiert hauptsächlich in differenzierten, ruhenden peripheren B-Lymphozyten (Memory cells) und wird durch T-Lymphozyten kontrolliert.<sup>1,3</sup>

Man geht davon aus, dass nach Abheilung der akuten Infektion einer von 10'000 bis 100'000 B-Lymphozyten das EBV-Genom in sich trägt.<sup>1</sup> Die genetischen Veränderungen der B-Lymphozyten durch das Virus können lymphoproliferative Erkrankungen (Burkitt-Lymphom, Nasopharynx-Karzinom, einige Formen des Hodgkin-Lymphoms) verursachen.

### ■ EBV: Viraler Zyklus

#### Primärinfektion

- Die akute Primärinfektion kann inapparent verlaufen oder nur respiratorische Symptome zeigen, insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren.
- Die „klassische“ infektiöse Mononukleose kommt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in 30-50 % der Fälle vor<sup>1</sup> und kann sich durch Tonsillitis und/oder Pharyngitis, Lymphadenopathie, Fieber, Hepatosplenomegalie, Fatigue, erhöhte Leberenzymwerte sowie das Auftreten von atypischen Lymphozyten im peripheren Blut charakterisieren.
- Die chronisch-aktive EBV-Infektion (Chronic Active Epstein-Barr Virus, CAEBV) kommt selten und eher in südostasiatischen Ländern vor und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Symptomatik umfasst Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Zytopenie und kutane Läsionen. CAEBV hat vier verschiedene pathophysiologische Kategorien, wobei eine fulminante Form hauptsächlich bei Kindern im Alter von 1-4 Jahren vorkommt.<sup>2,3</sup>
- Der Krankheitsverlauf kann bei primär Infizierten, die an einem kongenitalen Immundefekt leiden, fatal sein.<sup>1</sup>

#### Lymphoproliferative Manifestationen

EBV ist bekannt für sein onkogenes Potenzial. Das endemische Burkitt-Lymphom kommt im äquatorialen Afrika bei Kleinkindern vor, während das Nasopharynx-Karzinom hauptsächlich in Südchina verbreitet ist.

Auch das Hodgkin-Lymphom, die nasalen NK-T-Zell-Lymphome und die „post transplantationem“ lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) sind oft mit einer EBV-Infektion assoziiert.<sup>4</sup>

### ■ Diagnostik der EBV-Infektion

Die Wahl der diagnostischen Parameter hängt vom klinischen Kontext ab. Die serologischen Analysen sind für die Bestätigung einer EBV-Primärinfektion geeignet. Besteht jedoch Verdacht auf eine lymphoproliferative Erkrankung, ist die Serologie nur von geringem Nutzen. Eine Bestimmung der Viruslast ist notwendig.

Der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Early-Antigen (EBV Early-Antigen (EA)-IgG) gilt heute als obsolet und verbessert die Diagnostik nicht.



■ Interpretation der Antikörperbestimmung

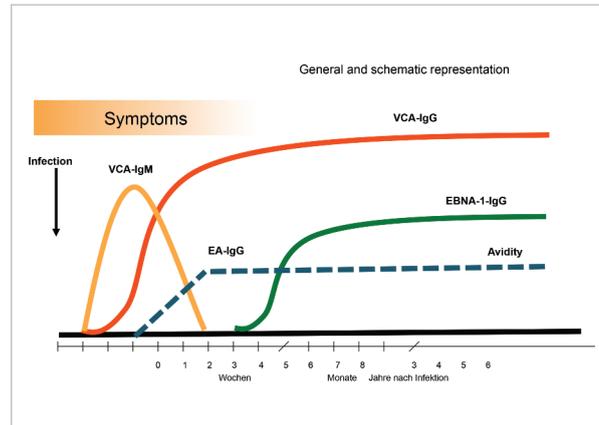
VCA-IgG	VCA-IgM	EBNA-1-IgG	Interpretation
-	+	-	Sehr frühe akute Phase, Kontrolle in 1-2 Wo.
+	+	-	Akute Phase
+	-	+	Länger zurückliegende Infektion
+	-	-	Primärinfektion ohne IgM-Nachweis (≈ 10 %) oder alte Infektion: In 5 % wird EBNA-IgG nicht gebildet. Auch möglich: EBV-Reaktivierung mit Verlust des EBNA-1-IgG unter Immunsuppression
+	+	+	Primärinfektion, bei der EBNA-1-IgG bereits gebildet wurde, oder alte Infektion mit Wiederauftreten von IgM (serologische Reaktivierung)

EBV ist nicht der einzige Erreger des Mononukleose-Syndroms. Bei Mononukleose-Symptomen ist auch die Möglichkeit einer CMV-Infektion in Betracht zu ziehen. Als Folge der polyklonalen B-Zell-Proliferation bei einer akuten EBV Infektion koennen auch IgM- Antikörper gegen eine Vielzahl anderer Erreger auftreten. Eine Verlaufskontrolle des spezifischen IgG kann eine Kreuzreaktion/Koinfektion (z.B. mit CMV) gut differenzieren. Wir empfehlen die Kombination von EBV und CMV Serologie auch bei Verdacht auf Begleithepatitis.

Die heterophilen Antikörper (Mononukleose-Schnelltests, kreuzreagierende Antikörper gegen Antigene, die in verschiedenen nicht phylogenetisch verwandten Spezies existieren) haben ihren Wert in der akuten Phase, doch ihr Nachweis ist weder sehr sensitiv (in 75 % der typischen Symptomatik bei 15- bis 25-Jährigen positiv) noch spezifisch (positiv auch bei HIV, Parvovirusinfektion, Röteln, Lymphomen, SLE und anderen Autoimmunerkrankungen). Bei atypischen Verlaufsformen, vor allem im Kindesalter, bleiben sie negativ. Daher sollte der Nachweis von heterophilen Antikörpern nur als zusätzliche Analyse neben anderen serologischen Analysen durchgeführt werden.

Die PCR-Diagnostik zum Direktnachweis des EBV ist für spezielle Indikationen, wie Monitoring bei Immunsupprimierten, als Hilfestellung bei akuter Infektion (wenn die Serologie nicht klar ist) oder auch zur Abklärung der EBV-Genese einer malignen Erkrankung (Burkitt-Lymphom, M. Hodgkin, Nasopharyngeal-Karzinom etc.) geeignet.

■ Entwicklung der Virusantikörper im Serum während einer EBV-Infektion



Quelle: Adaptiert von Huzly and Hess; Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 15-154

**Nasopharynx-Karzinom:** Plasma-PCR (Viruslast)-Sensitivität liegt bei 91-93 %, auch als Verlaufsparmeter (Tumormarker) geeignet.

**Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD oder bei Immundefizienz):** Plasma-PCR gilt als Monitoring-Parameter der Wahl.

**Diagnostik der Lymphome:** Teils hohe Plasma-Viruslast messbar (Tumormarker), heute ist aber auch In-situ-Hybridisierung im Tumorgewebe gebräuchlich.

■ Material

Zur Antikörperbestimmung: Serum oder Vollblut.

PCR: EDTA-Plasma (Immunsupprimierte, PLTD), Speichel.

In-situ-Hybridisierung: Gewebe für Diagnostik EBV-assoziierter Tumore.

■ Tarifierung und Preise

Analyse	Tarifposition	Preis
EBNA-1-IgG	3037.00	CHF 42.-
EBV VCA-IgG	3025.00	CHF 42.-
EBV VCA-IgM	3026.00	CHF 33.-
EBV PCR quant.	3032.00	CHF 180.-



## ZWEITER TEIL:

### Das Cytomegalovirus - von „Mononukleose“ bis zu schweren Embryopathien

#### ■ Autor

Dr. med. Matthias Kaelin, Stv. Med. Direktor und Leiter Med. Dienste Unilabs Schweiz

#### ■ Allgemeines

Wir möchten Ihre Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit der serologischen Diagnostik der CMV-Infektion in Zusammenhang mit der EBV-Diagnostik richten: Die Kreuzreaktivität der Antikörper kann die Differenzierung (bei oft ähnlicher und unspezifischer Symptomatik) erschweren, doch auch Doppelinfektionen sind nicht so selten. Ausserdem muss betont werden, wie wichtig die Diagnostik der CMV-Infektion in der Schwangerschaft ist, weil die Schäden für das ungeborene Kind schwer sein können. Zudem sind bei Immunkompromittierten sowohl EBV (siehe oben) mit seiner onkogenen Potenz als auch CMV mit den schweren zentralnervösen Schädigungen gefährliche Pathogene, deren serologischer Nachweis entsprechende Präventionsmassnahmen und Monitoring ermöglicht.

#### ■ Diagnostik der und CMV-Infektion - einige Hinweise

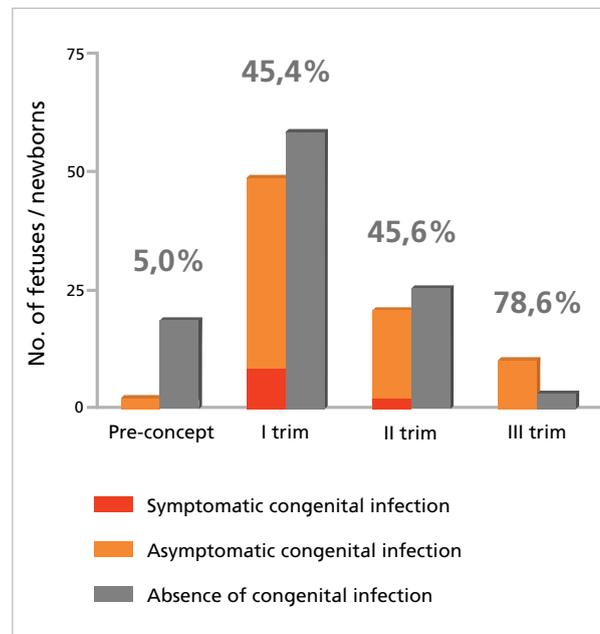
Die Zytomegalie ist in der Mehrheit der Fälle eine milde „grippale“ bis sogar symptomlose Primärinfektion; gerade bei Jugendlichen und Erwachsenen kann sie aber das klinische Bild einer Mononukleose zeigen. Da die Symptomatik der akuten Zytomegalie der klassischen Mononukleose oft sehr ähnlich ist, sollte bei einem solchen klinischen Bild die Serologie beider Virusinfektionen durchgeführt werden. Kreuzreaktionen sind vor allem bei IgM häufig, hier kann die Kombination der anderen serologischen Resultate (vor allem Verlaufskontrolle der spezifischen IgG) die Diagnose aber oft klären.

Die serologische CMV-Diagnostik besteht in der Bestimmung von CMV IgG und CMV IgM und, vor allem in der Schwangerschaft bei Verdacht auf frischen Infekt, zusätzlich in der Bestimmung der CMV-IgG-Avidität. Ebenso kann der Direktnachweis mittels PCR für bestimmte Fragestellungen indiziert sein.

Die Infektion mit dem Cytomegalovirus (CMV) ist die häufigste Infektion, die während der Schwangerschaft von der Mutter auf den Fötus übertragen wird. Etwa 0.3 bis 1 % aller Schwangeren infizieren sich mit dem Virus, und bei 40 % wird die Infektion auf das ungeborene Kind übertragen. Kommt es während des ersten oder zweiten Drittels der Schwangerschaft zu einer Infektion, so kann sie zu Fehlbildungen beim Kind führen. Besonders häufig treten diese am Herz-Kreislauf-System, Magen-Darm-Trakt, Skelett und den Muskeln auf.

Daneben wurden Hepatosplenomegalie, Petechien, Mikrozephalien, intrazerebrale Verkalkungen und Chorio-retinitis beobachtet. Das Spektrum der Behinderungen reicht von Hörstörungen bis hin zu schweren geistigen Retardierungen mit einem IQ unter 70. Die Letalität beträgt 12 bis 30 %. Neun von zehn überlebenden Kindern weisen Spätfolgen auf.<sup>5,6</sup>

#### ■ Übergabe des Virus CMV dem fetalen Alter entsprechend



In der Schwangerschaft ist es deshalb wichtig, den Zeitpunkt der Infektion (vor oder nach Konzeption) einzugrenzen, um das Risiko für das ungeborene Kind abschätzen zu können.<sup>5</sup> Bei Vorhandensein von IgM dient dazu die Aviditätsbestimmung der CMV-IgG-Antikörper. Je avider diese Antikörper sind (d. h. gereift, stärker ans Antigen adaptiert), desto länger ist der Zeitpunkt der Infektion her. Details dazu finden Sie in den Interpretationstexten der Laborbefunde.

#### ■ Diagnostik bei CMV-Infektionsverdacht

1. Diagnose der CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft: CMV IgG und IgM. Wenn beide positiv: IgG-Avidität - hohe Avidität schliesst eine Infektion vor weniger als 3-5 Monaten (je nach Testsystem) aus.
2. Diagnose der kongenitalen Infektion beim Kind: PCR aus Urin, Speichel, EDTA-Vollblut; Serologie ungeeignet.
3. Diagnose der fetalen Infektion: Kombination aus Ultraschall und Fruchtwasser-CMV-PCR.
4. Überwachung von Immunsupprimierten: CMV-PCR im Plasma.



## ■ Material

Für die Antikörperbestimmung: Serum oder Vollblut.

Für die PCR: EDTA-Vollblut (kongenitale Infektion, Kinder), EDTA-Plasma (Immunsupprimierte), Speichel, Urin (kongenitale Infektion).

## ■ Tarifierung und Preise

Analyse	Tarifposition	Preis
CMV IgG	3009.00	CHF 25.-
CMV IgM	3010.00	CHF 25.-
CMV IgG Avidität	3012.00	CHF 33.-
CMV-PCR quant	3017.00	CHF 180.-

## ■ Literatur

- <sup>1)</sup> Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections  
Oludare A. et al.; Clin. Microbiol. Rev.; 2011; 24 (1): 193-209
- <sup>2)</sup> Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer lympho-proliferative disorder (LPD) in children and young adults: Overlap with chronic active and infantile fulminant EBV T-LPD  
Koichi Ohshima et al.; Pathology International; 2008; 58: 209-217
- <sup>3)</sup> Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection  
Motohiko Okano et al.; American Journal of Hematology; 2005; 80: 64-49
- <sup>4)</sup> Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origin of Associated Lymphoma  
David A. et al.; N.Engl Med; 2004; 350: 1328-37
- <sup>5)</sup> Cytomegalovirus infection in pregnancy.  
Yinon Y, et al. ; Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Apr; 32 (4): 355-62
- <sup>6)</sup> Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection.  
M.G. Revello, G. Gerna; Journal of Clinical Virology 2004; 29: 71-83

## ■ Informationen

Dr. med. Luljeta Nevzati  
Unilabs Dübendorf

058 864 58 58