

# Fallbesprechung Gruppe 9, Fall 12 -Elena Herger, Georgia De Cristofaro, Marina Sigg, Samuel Löhner

## Fallbeschreibung

Ein 12 h altes Fohlen wird am Tierspital wegen Mattigkeit und Schwäche vorgestellt. Es werden Anzeichen für Dismaturität und Sepsis, sowie Failure of Transfer of Passive Immunity (FTPI) festgestellt. Der Zustand des Fohlens verschlechtert sich trotz Therapie, es entwickelt ein akutes Lungenödem und zeigt neurologische Symptome und verstirbt ca. 20h nach der Geburt.

Im Laufe des nächsten Tages entwickeln mehrere Pferde im gleichen Stalltrakt Fieber unklarer Genese.

## Problemliste: (Infos aus Anamnese und Pathobericht)

- Makroskopische Befunde
  - o Mattigkeit und Schwäche
  - o Lungenödem und neurologische Symptome
  - o Hydrothorax & Aszites
  - o Veränderungen der Lunge: alveoläres Lungenödem, fetale Atelektase, herdförmiges alveoläres Emphysem
- Histopathologische Befunde
  - o Diffuse Hyperämie im Gehirn
  - o Herdförmige Nekrosen in Leber, Lunge & Milz
  - o Intranukleäre eosinophile Einschlusskörperchen in anliegenden noch intakten Zellen der Lunge & Leber

## Differentialdiagnosenliste

### Lebensschwache Fohlen:

- Virale Ursachen: EHV 1/4 und EAV
- Bakterielle Ursachen: Sepsis, Streptococcus equi spp. Zooepidemicus, Chlamydia abortus, Salmonella abortus equi, E. coli
- Pilze : Aspergillus spec., Candida spec.
- Nicht infektiöse Ursachen: Frühgeburt (Surfactant Mangel)/ Prä maturität, Missbildungen, Zwillingsträchtigkeit, Plazentainsuffizienz, Torsion der Nabelschnur, Torsio uteri, Eihautwassersucht

### Fieber bei adulten Pferden (infektiöse Ursachen):

- Viren: EHV 1/4, EAV, Influenza A, Afrikanische Pferdepest, West Nile Virus
- Bakterien: Druse (Streptococcus equi ssp. equi), Bronchopneumonie (Staph. Aureus, Str. pneumoniae, Actinobacillus spp., Pasteurellen, E. coli, Klebsiellen, Bordetella bronchiseptica)

## Interpretation

- Trauma und Missbildungen wurden ausgeschlossen
- Durch die anschliessende Verbreitung der Symptome → Verdacht auf **Infektionskrankheit**
- Fohlen ist schon von Geburt an krank → eher **intrauterine** Infektion
- **Einschlusskörperchen** deuten eher auf ein **Virus** hin!
- Bestimmte **Erreger**, die ein Fohlen intrauterin infizieren & zu einem Abort sowie lebensschwachen Fohlen führen können:

- **Equines Herpesvirus, Typ 1> 4 (Verdacht!)**
  - Stutenabort im letzten Trimester/ lebensschwache, saugunfähige Fohlen
  - Veränderungen Abort/ Fohlen; Petechien, Lungenödem, Transsudat in Brusthöhle, Nekrosen in Milz, Leber und Lunge
  - Pathognomonische intranukleäre Einschlusskörperchen
  - Andere Verlaufsformen; Paralytisches Syndrom
- **Equines Arteritisvirus** (theoretisch)
  - Typische Symptome wären Konjunktivitis (pink eye), Ödeme, Tränenfluss, Abort und Pneumoenteritis bei Fohlen
- **Chlamydia abortus**
  - Sporadische Aborte auslösend

### Sofortmassnahmen

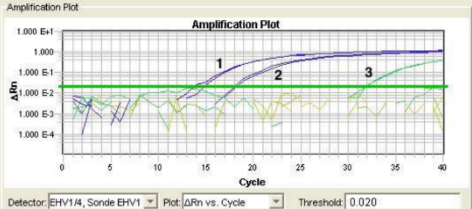
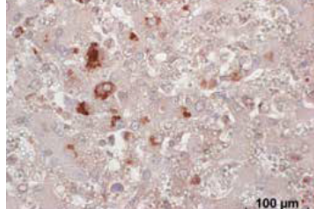
- Ganzes Gestüt abriegeln bis 4 Wochen nach Abklingen der Symptome
- Striktes Trennen von anderen trächtigen Stuten
- Boxenruhe und Staubfreie Haltung
- Entnahme von Nasentupfern bei betroffenen Pferden (mit Fieber)

### Welche Proben haben sie veranlasst?

#### Mögliche diagnostische Schritte

- PCR oder Immunfluoreszenztest aus Probe von Nekroseherden der Lunge oder Leber
- PCR aus Nasen-/ Konjunktivaltupfer
- Liquor → erhöhtes Protein?
- PCR aus EDTA Blut → würde Virämie beweisen
- Virusisolation
- Serologie (möglich, aber braucht hohen Titer, sonst nur gepaart aussagekräftig)
- → Durchgeführt wurde eine **qPCR eines Nasentupfer** sowie eine **Immunhistochemie** von **Bronchialepithel und Hepatozyten**

### Ergebnisse der Untersuchungen

qPCR eines Nasentupfers	Immunhistologie (Schnitt Leber)
	
<p>1: Probe 2: Probe 1:10 verdünnt 3: Positivkontrolle</p>	<p>Dunkelrote Stellen sind positiv auf EHV-1-Antigen</p>
<p>Nach ca. 15 Zyklen überschreitet die Fluoreszenz der Reporter die Hintergrundstrahlung. Somit wurde EHV-1 Antigen nachgewiesen.</p>	<p>Getestet wurden Schnitte der Leber, Niere und Lunge. EHV-1 Antigen konnte in Hepatozyten (Bild) sowie in Bronchialepithel nachgewiesen werden.</p>

Der Nachweis in der Nasenhöhle bedeutet, dass das Tier infektiös ist.	Der Nachweis an unterschiedlichen Orten weist auf eine Generalisierung der Infektion hin.
---	---

### Wie lautet ihre begründete Diagnose?

Die Diagnose EHV-1 basiert auf der passenden klinischen Erscheinung sowie den 2 voneinander unabhängigen Laborergebnissen.

### Welche Behandlungsoptionen erwägen sie? Weiteres Vorgehen?

- Acyclovir
- NSAID
- Antibiose bei Sekundärinfektionen
- Bronchodilatoren und Sekretolytika
- Infusion bei Dehydratation
- Pferde regelm. auf Blasenlähmungen überprüfen
- Hygienemaßnahmen (Isolation und folgende Desinfektion)
- Quarantäne bis Nasentupfer 3x negativ war

### Prophylaxe

- Schutzimpfung (vermindert Risiko von Paralytischem Syndrom und die Virusausscheidung; Schutz vor Abort fraglich) → Grundimmunisierung + Booster alle 6 Monate
- Zuchtstuten in Kleingruppen halten, möglichst kein Kontakt zu Jungtieren oder Sportpferden
- Neuzugänge im Stall isolieren

### Was wissen sie über das Virus?

#### Taxonomie, Genom und Struktur

- Familie Herpesviridae
  - o Subfamilie alpha-Herpesvirinae
    - Genus Varizellovirus
- Genom dsDNA, linear,
- Struktur behüllt, Kapsid ikosahedral, besitzt ein Tegument, repliziert im Zellkern

#### Replikationszyklus

- Zelleintritt; Glykoproteine der Virusmembran an Glykosaminglykane (Bsp. Heparansulfat) & Co-Rezeptor = Bsp. Nectine
- Replizyklus = Zelleintritt (Fusion mit Zellmembran oder Rezeptorabhängige Endozytose und Fusion mit Lysosom)
- Kapside mit Mikrotubuli zu Kern befördert
- Eintritt Genom durch Zellporen
- Genexpression in Transkriptionskaskade (IE, E, Replikation, L)
- Replikation über Konkatemere die zurechtgeschnitten werden
- Assembly in Kern

- Zellaustritt & Hülle von Golgi (2 Golgi und äussere Fusion mit Zellmembran)

#### Verschiedenen Pathogenesen EHV1

- **Subklinische Infektion**
- **Abort:** Primärinfektion ist oft schon lange her (14-120Tage). Durch eine Immunität kann die Virämie unter Kontrolle gehalten werden. In der Plazenta sind jedoch immunologisch spezielle Verhältnisse was möglicherweise den Übertritt latent infizierter Leukozyten auf den Fötus erleichtert → Da keine immunologische Kontrolle → Reaktivierung und ungehemmte Vermehrung im Fötus → dieser stirbt ab → Abort, Totgeburt oder Geburt lebensschwacher Fohlen.
- Bei Primärinfektion während Trächtigkeit: Besiedelung der maternalen Plazentaanteile → Abort → kein Nachweis von EHV im Fötus möglich
- **Paralytisches Syndrom:** EHV-1 besitzt einen Tropismus zu Endothelzellen → Vaskulitis und Thrombose → Störungen des ZNS. Mangelnder Blutfluss → hypoxische Degeneration von Neuronen → Nekrosen im Nervengewebe. Extravasale Blutungen durch erhöhte Gefässpermeabilität → Kompression des Rückenmarkes. Symptomatik entsprechend der Lokalisation.
- **Rhinopneumonitis** bei Jungtieren

#### Unterschied lytische und latente Infektion? Wie kommt es zu einer Reaktivierung?

- Bei der lytischen Infektion vermehrt sich das Virus und breitet sich im Wirtsorganismus aus, was zu Symptomen führt (im Fall von EHV-1 zu Abort oder zum Paralytischen Syndrom). Die latente Infektion ist eine Folge der lytischen Infektion. Das Virus vermehrt sich in der latenten Phase nicht.
- EHV: Latenz in neuronalem, sowie lymphoidem Gewebe des oberen Respirationstraktes und in peripheren Blutlymphozyten.
- Reaktivierung: Mechanismen noch nicht genau bekannt, aber häufig durch Stress oder Immunsuppression verursacht.

#### Quellen und Literatur

- Buch Allgemeine Virologie, 2016
- Buch Virus-Handbuch für Veterinärmediziner, Mathias Ackermann, 2013
- Vorlesung M. Wehrli, Krankheiten der unteren Atemwege beim Pferd
- Vorlesung Dr. Guido Bloemberg, Chlamydien, Coxiella und Francisella