



# Interpretatie van Lyme serologie; casuïstiek

4<sup>e</sup> SKML infectieziektenserologie deelnemersmiddag  
24 mei 2016

A.H. Brandenburg, arts microbioloog  
Izore centrum infectieziekten Friesland.



# Interpretatie van Lyme serologie; casuïstiek

- SKML rondzending Lyme/Lues:
  - 2015.1 casus B en D
- Lyme consensusberaad :
  - “droge rondzending” (enquête)  
Lyme Diagnostiek Interpretatie

# Gebruikte testen

Lues / Lyme serologie 2015.1

## Screening (EIA)

N=54

- DAKO (Oxoid) 1
- Enzygnost (Siemens) 13
- Recomwell (Mikrogen) 2
- Virion/Serion 5
- Virotech 6
- Liason (Diasorin) 17
- VIDAS ( Biomerieux) 4
- C6 peptide (Immunitics) 12

## Confirmatie/immunoblot

N= 36

- Euroimmuun 5
- Mikrogen 24
- Viramed 2
- Virotech 5

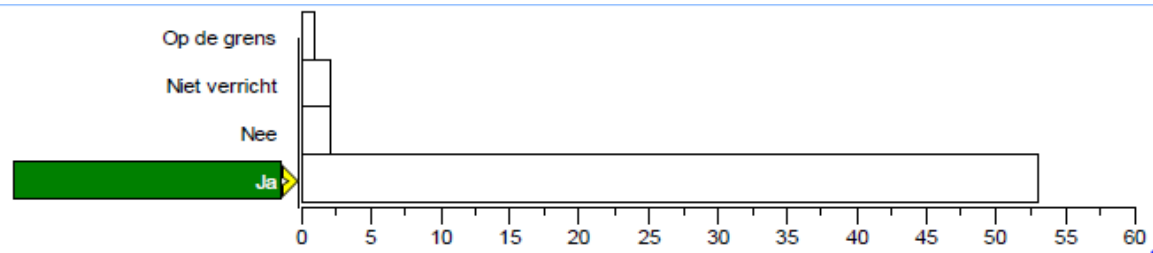


# Lues / Lyme serologie 2015.1

Monster :	B Serum
Patiënt :	Vrouw, 35 jaar, wordt gezien door de neuroloog op de SEH met braken en hoofdpijn. Bij de liquorpunctie wordt een verhoogd celgetal gevonden.
Vraag :	Lyme of lues?

- Beoogde uitslag: IgM positief. IgG bleek wisselend

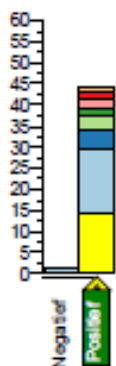
Zijn de bevindingen aanleiding om de diagnose Lyme-borreliose te stellen?



# Lues / Lyme serologie 2015.1

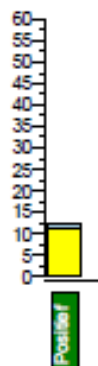
## Borrelia burgdorferi IgM

2015.1 B



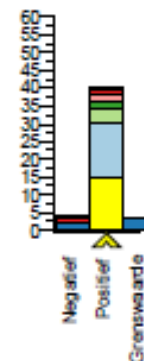
## Borrelia IgTotaal

2015.1 B



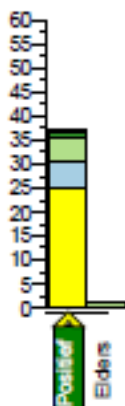
## Borrelia burgdorferi IgG

2015.1 B



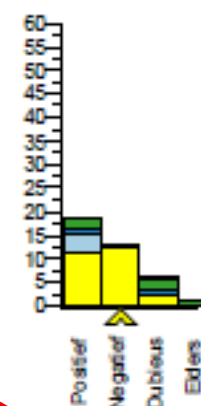
## Borrelia IgM Confirmatietest

2015.1 B



## Borrelia IgG Confirmatietest

2015.1 B



## Lues / Lyme serologie 2015.1

Monster : D Serum.

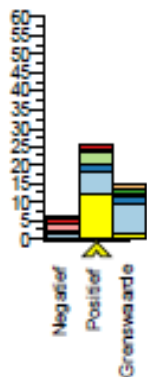
Patiënt : Een 28 jarige gezonde man komt bij de huisarts met de vraagstelling voor een SOA screening.

Vraag : Lyme of lues?

- Beoogde uitslag: Geen aanwijzing voor infectie

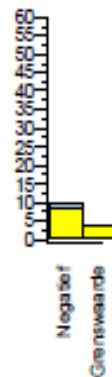
### Borrelia burgdorferi IgG

2015.1 D



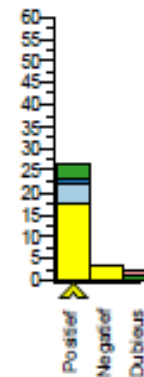
### Borrelia IgTotaal

2015.1 D



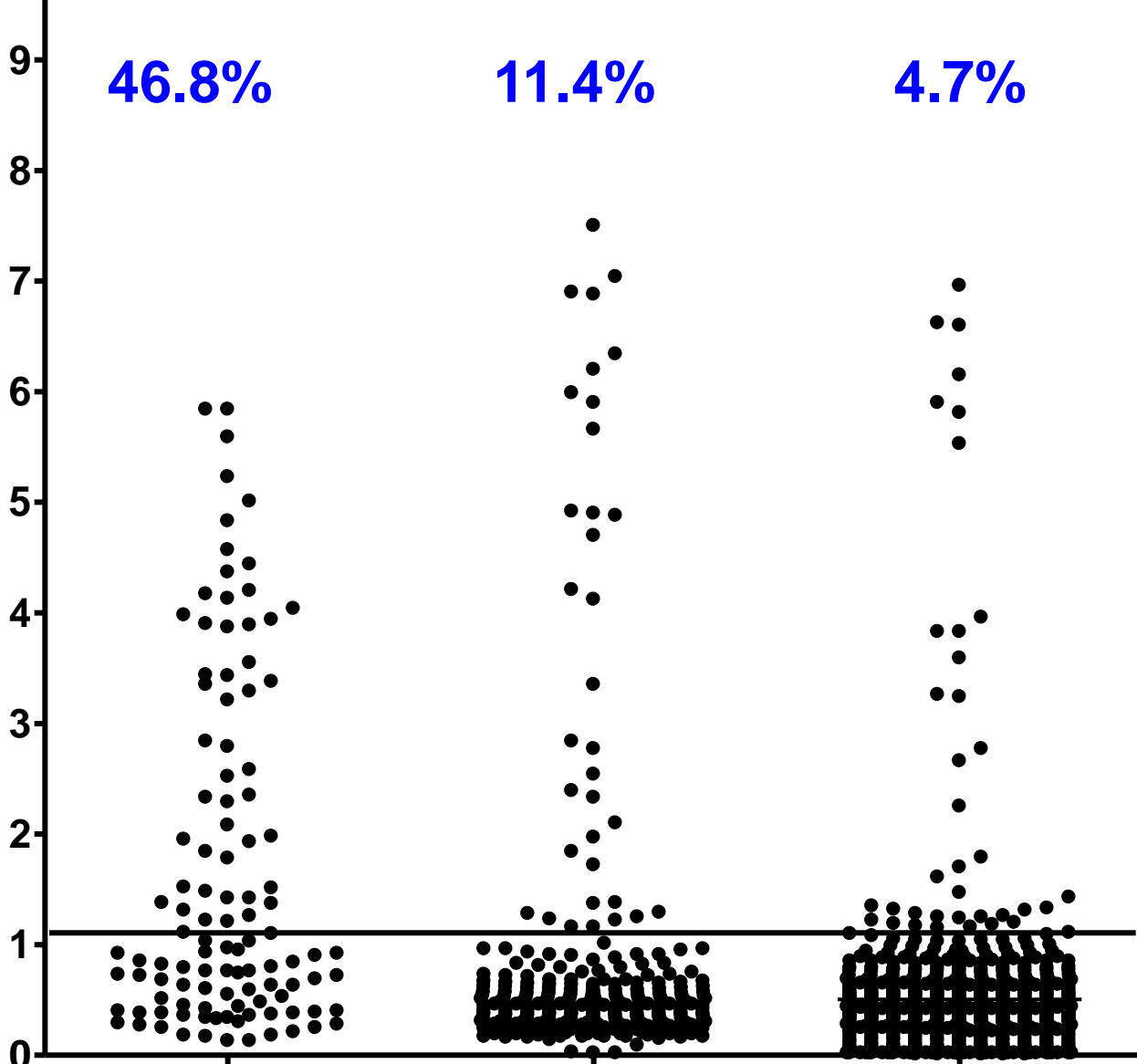
### IgG Confirmatietest

2015.1 D



- 16 deelnemers vinden toch aanleiding om de diagnose Lyme-borreliose te stellen en verliezen hiermee punten.

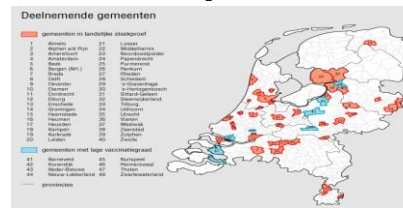
C6 ELISA Lyme Index



n=109



n=307



n=836

# KLINISCHE STADIA

## Vroeg gelokaliseerd

- Erythema migrans (EM)
- Lymfocytroom zelden

## Vroeg gedissemineerd

- Multiple EM, (meest in VS)
- Neuroborreliose: facialis parese, meningo(radiculitis)
- Lyme carditis: zeldzaam.

## Late lyme

- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).
- Artritis
- late neuroborreliose.

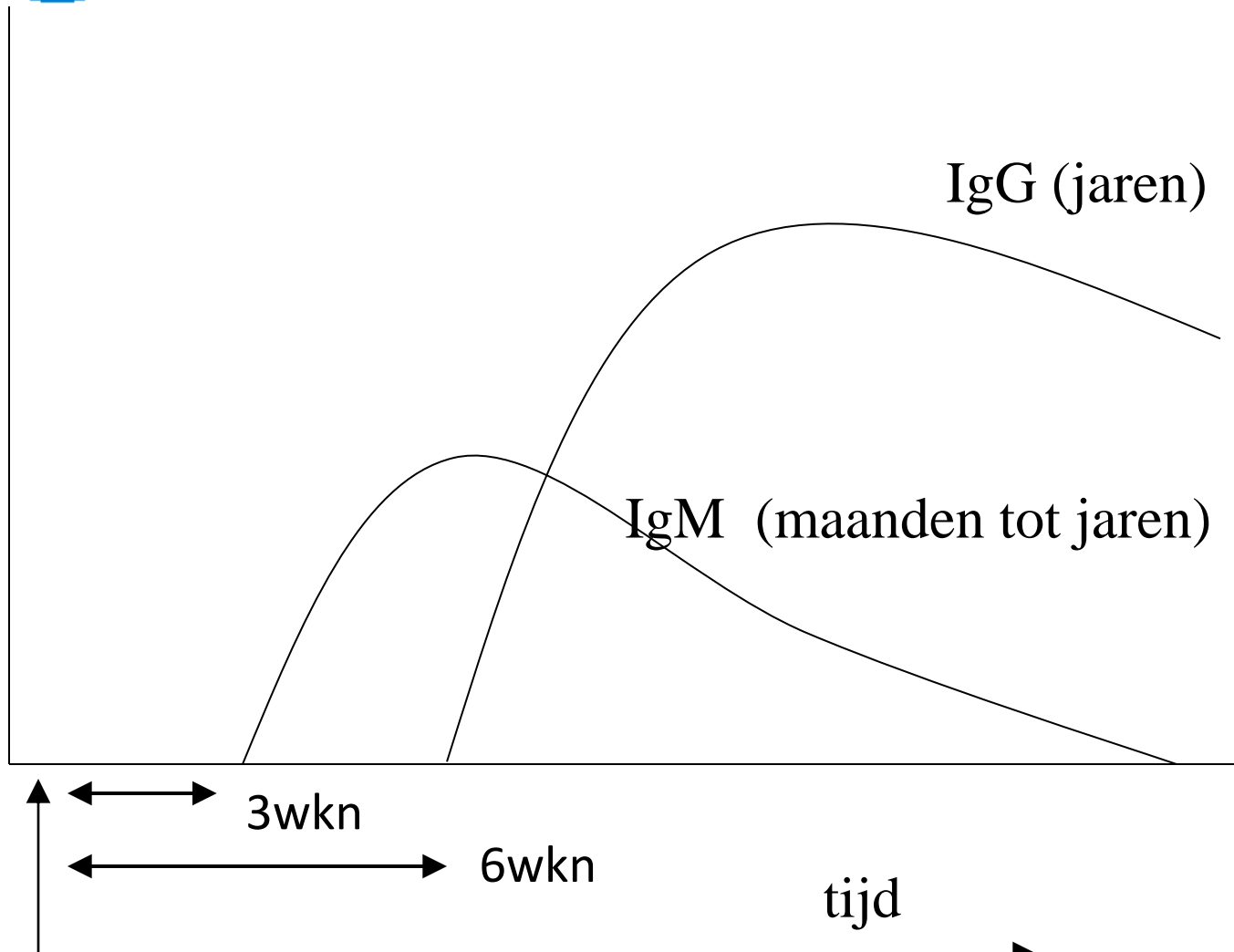
## Post Lyme klachten







# Antistofrespons op Borrelia infectie





## Opzet “droge rondzending” (enquête) Lyme Diagnostiek Interpretatie

- 20 casussen + serologie resultaten, met bekende afloop  
Praktijkvoorbeelden van Alje van Dam en Afke Brandenburg
- Gevraagd voor elke casus:
  - Interpretatie alsof het reguliere routine-diagnostiek betrof
  - Of diagnose actuele Lymeziekte gesteld kan worden (MC)

Respons 40/53 laboratoria



## Casusindeling in groepen

- Groep 1: vroeg lokale huidbeelden (EM): A, C, T
- Groep 2: late ( ACA) of mogelijk late huidbeelden: E, G, H
- Groep 3: neuroborreliose (vroeg systemisch): M, N, L, F, K, J, P, D
- Groep 4: vraagstelling naar late/chronische lyme /geen specifieke klachten/verzoek uitsluiten Lyme  
B, I, O, Q, R, S



## Casus T

Man 26 jaar. Geen tekenbeet bemerkt, doet wel veel aan joggen in de duinen. Sinds 2 weken twee huidlaesies op het linker bovenbeen, beide ongeveer 7 cm doorsnede, op 10 cm van elkaar gelegen. Geen centrale verbleking.

### Serologie:

Lyme IgM EIA: positief

Lyme IgG EIA: negatief

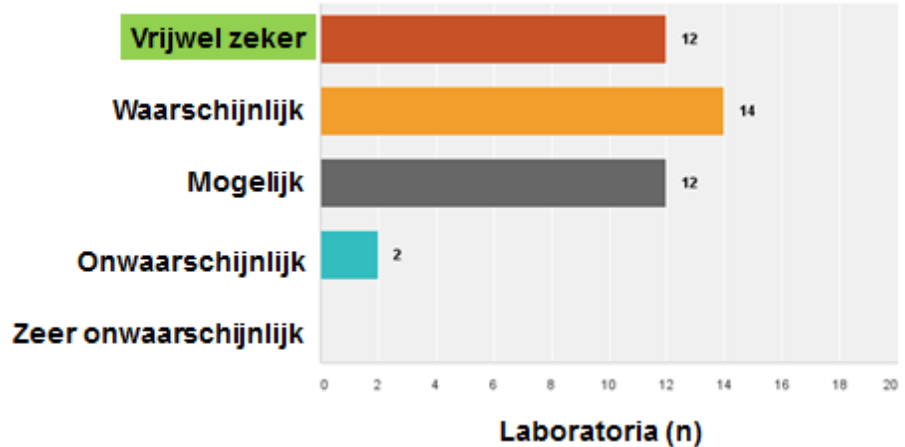
Lyme IgM blot: positief

Lyme IgG blot: negatief



## Casus T

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?



### Beoogde interpretatie:

Ja. Huidbiopt PCR positief. Hoewel patiënt wel direct behandeld werd wilde de behandelend internist-infectioloog pas geloven dat dit Lyme pas toen de PCR van het huidbiopt op Borrelia positief was.

# Lyme-serologie vroege infectie

- Trage seroconversie: IgM gemiddeld na 3 weken, IgG na 6 weken ( Steere 2001, Wilske 2002)
- Niet verder ontwikkelen van serologie na vroege behandeling (abortieve serologische respons)

Studie	Patienten	Resultaat
Aguero rosenfelt 1996	46 EM	9% blijft seroneg
Hammers-Berrgren 1994	30 EM	18/19 IgM alone bij inclusie blijft IgG neg
Lomholt 2000	23 EM	41% blijft seroneg 35% blijft geïsoleerd IgM pos
Luft 1996	246 EM	27% blijft seroneg



## Leerpunt: vroeg lokale Lyme

- diagnose bij vroeg lokale Lyme voornamelijk op kliniek.
- Serologie vaak negatief of incompleet ( alleen EIA of alleen IgM positief)
- Een incomplete serologie maakt de diagnose Lyme wel meer waarschijnlijk.



## Casus M

Vrouw 34 jaar. Perifere facialisparese sinds 4 dagen.  
De huisarts besluit onderzoek te doen naar Lyme.

### Serologie:

Lyme Ig totaal (C6-peptide EIA): 5.99 / positief

Lyme IgM blot (RecomLine) : negatief

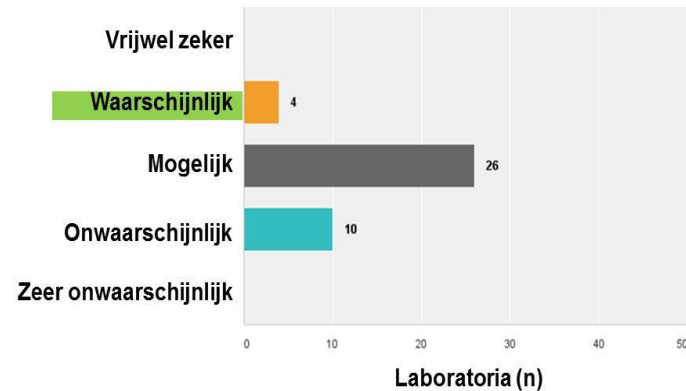
Lyme IgG blot (RecomLine) : negatief





## Casus M

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?



### Beoogde interpretatie:

Incomplete Borrelia serologie bij verdacht klinisch beeld kan goed passen bij beginnende serologische respons.

Overweeg nader onderzoek naar neuroborreliose.

### Vervolg:

LP: verhoogd celgetal en totaal eiwit aangetoond. Borrelia specifieke antistof index se/Iq positief voor zowel IgM als IgG.



## Casus K

Man 57 jaar. 6 weken geleden tekenbeet tijdens vakantie Terschelling, daarna rode vlek/papel op die plek. Die rode vlek/papel werd door de huisarts als reactie op de beet (< 5 cm) beoordeeld. Sindsdien griepachtige verschijnselen/spierpijn, pijn rechter arm en schouder. Daarnaast hoofdpijn. De hoofdpijn staat nu op de voorgrond. De patiënt wordt ingestuurd via de neuroloog met verdenking meningitis. De rode vlek is verdwenen. Voorgeschiedenis: fibromyalgie.

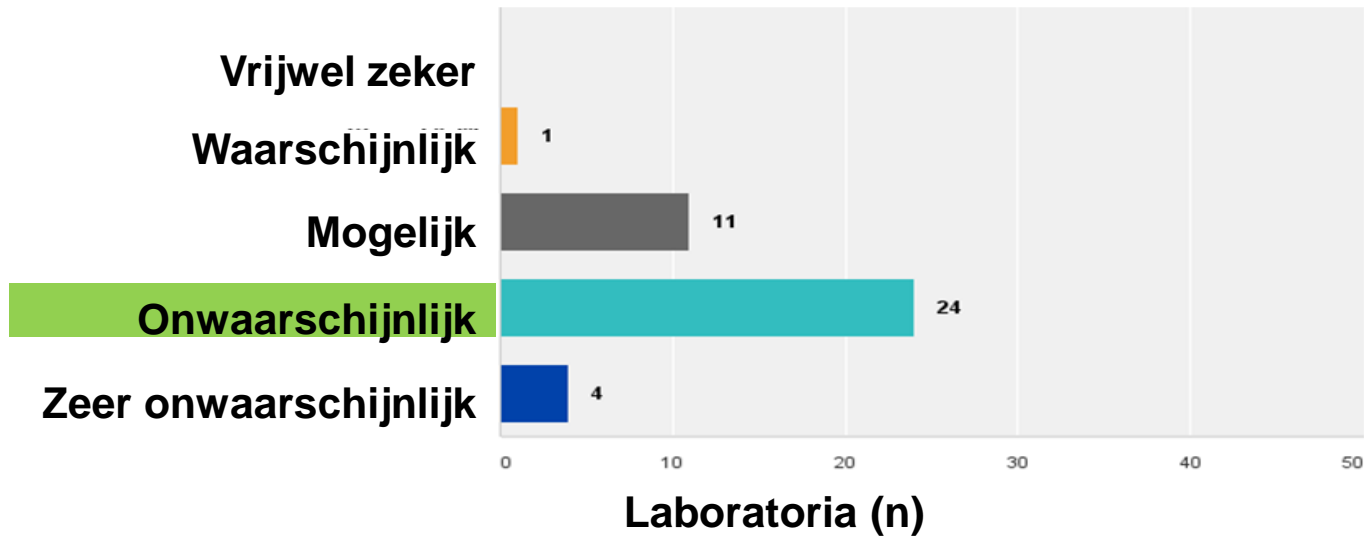
### Serologie:

Lyme Ig totaal (C6-peptide EIA):	0.3 / negatief
Lyme IgM blot (RecomLine)	: negatief
Lyme IgG blot (RecomLine)	: negatief
Syfilis TP antistoffen	: negatief



# Casus K

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?



Beoogde interpretatie:

Negatieve serologie sluit vroege neuroborreliose niet uit. Bij blijvende verdenking overweeg vervolgsrerieologie na 4 weken ofwel onderzoek in liquor naar neuroborreliose.



## Casus K -vervolg

LP werd bij deze man afgenomen omdat er toch aanwijzingen voor meningitis waren: verhoogd celgetal, met name mononucleair en verhoogd totaal eiwit.

-Enterovirus PCR negatief.

In liquor PCR Borrelia positief en Lyme Ig Totaal (EIA): 2,3 positief.  
Ander onderzoek in de liquor leverde geen andere diagnose op.  
Patiënt werd behandeld met 14 dagen ceftriaxon iv.  
Bij vervolgonderzoek na 2 mnd: EIA laag positief en blot negatief.  
Serum ongeveer 6 mnd na de diagnose: wederom helemaal negatief.



## Neuroborreliose leerpunten

- Incomplete serologie ( EIA pos, blot neg) komt bij vroege neuroborreliose vaak voor.
- Kennis mogelijke klinische beelden bij vroege neuroborreliose van belang voor interpretatie serologie
- Bij passende kliniek: sluit vroege neuroborreliose niet te snel uit.
- Bij duidelijk klinisch substraat en niet helemaal negatieve serologie adviseer nader onderzoek naar neuroborreliose ( LP)

Doe onderzoek van de liquor cerebrospinalis inclusief een bepaling van de intrathecale antistofproductie wanneer het serologisch onderzoek naar Lymeziekte positief is of wanneer er bij ontbreken van antistoffen in het bloed een sterke verdenking is op neuroborreliose.



## Casus E

Vrouw 73 jaar. Rood-paarse verkleuring linker enkel. Er wordt Lyme serologie aangevraagd door de dermatoloog.

### Serologie:

Lyme Ig totaal (C6-peptide EIA): 9.0 / positief

Lyme IgM blot (RecomLine) : negatief

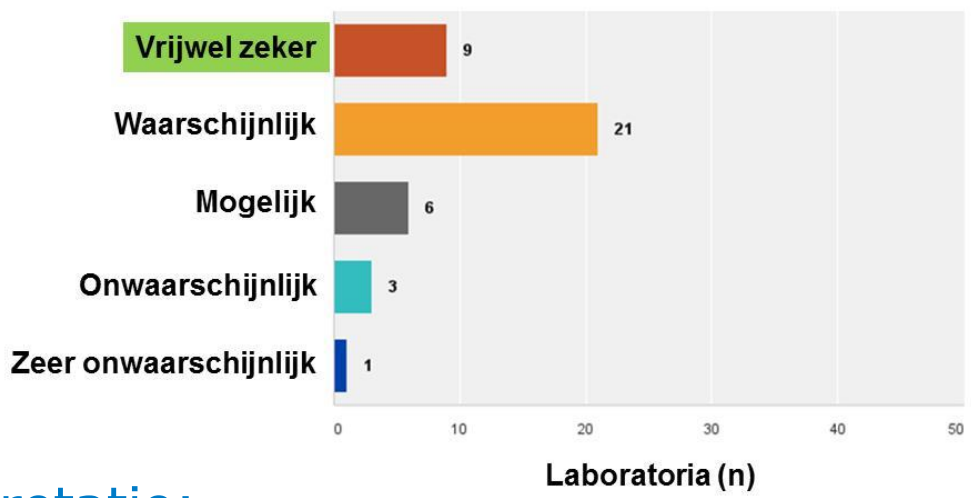
Lyme IgG blot (RecomLine) : positief

Banden IgG blot: p100 -,VlsE +,p58 +,p41 +,p39 -,OspA -,OspC -,p18 +



## Casus E

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?



Beoogde interpretatie:

Past bij infectie met *B. burgdorferi*, past bij ACA.

Onderbouwing:

Positieve serologie bij lesie die kan passen bij ACA. Huidbiopt werd verricht, bleek positief voor *Borrelia* DNA (Cp35).



# Casus I

Man 57 jaar. Is doorverwezen naar het Borrelia spreekuur.

Voornaamste klachten: gewrichtsklachten nek, ellebogen, polsen en knieën, vermoeidheid, vaak transpireren, droge ogen en mond, visusstoornissen, oorsuizen. Klachten begonnen ongeveer 1 jr. geleden na een periode met een erythema migrans rond de voet oplopend naar de knie waarop doxycycline kuur van 30 dgn. werd gegeven. Klachten verbeterden na de antibioticakuur, daarna kwamen de klachten weer terug.

Chronische Borrelia infectie?

## Serologie:

Lyme Ig totaal (C6-peptide EIA) : 4.13 / positief

Lyme IgM blot (RecomLine) : negatief

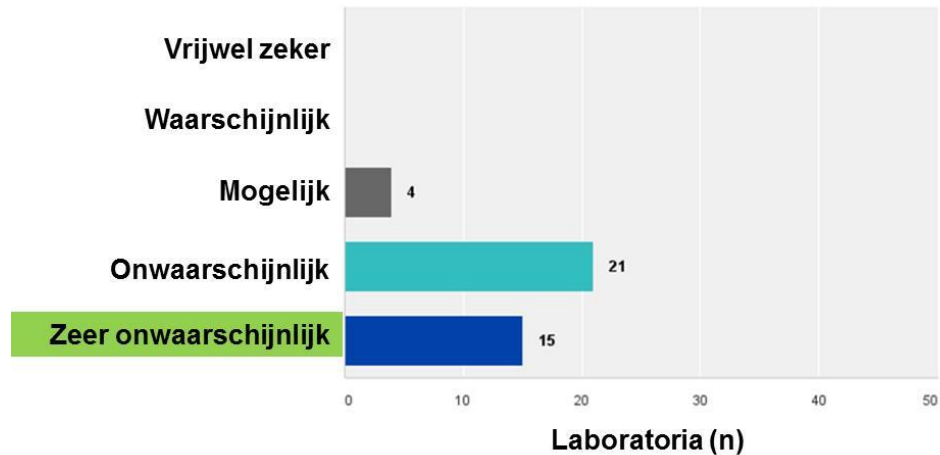
Lyme IgG blot (RecomLine) : negatief





# Casus I

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?



## Beoogde interpretatie:

serologie kan passen bij aspecifieke reactie in de EIA, ofwel reststatus na doorgemaakte EM. Geen aanwijzing voor late, systemische Borrelia infectie.



## Casus I -vervolg

### Onderbouwing:

eerdere serologie ten tijde van de EM was duidelijk positief.  
Dit pleit voor rest serologie na behandelde vroege infectie:

### Serologie ten tijde EM:

Lyme Ig Totaal (EIA): 7.9 / Positief

Lyme IgM blot : Negatief

Lyme IgG blot : Positief

Banden IgG blot: p100 -,VlsE +,p58 -,p41 +,p39 -,OspA -,OspC -,p18 +

Bij verder onderzoek reumafactor positief. Patiënt werd verder door reumatoloog geëvalueerd voor reumatoïde artritis.

Restplek EM: biopt Borrelia PCR negatief.



## Casus O

Man 82 jaar. Wordt verwezen naar de reumatoloog met sinds 3 mnd klachten. Begon met opgezette blauw verkleurde hand, vervolgens polyartritis ECI en hartfalen.

### Serologie:

Lyme Ig totaal (C6-peptide EIA): 6.47 / positief

Lyme IgM blot (RecomLine) : dubieus

Lyme IgG blot (RecomLine) : positief

Banden IgM blot: p100 -,VlsE +,p58 -,p41 +,p39 -,OspA -,OspC -,p18 -

Banden IgG blot: p100 +,VlsE +,p58 +,p41 +,p39 +,OspA -,OspC -,p18 +

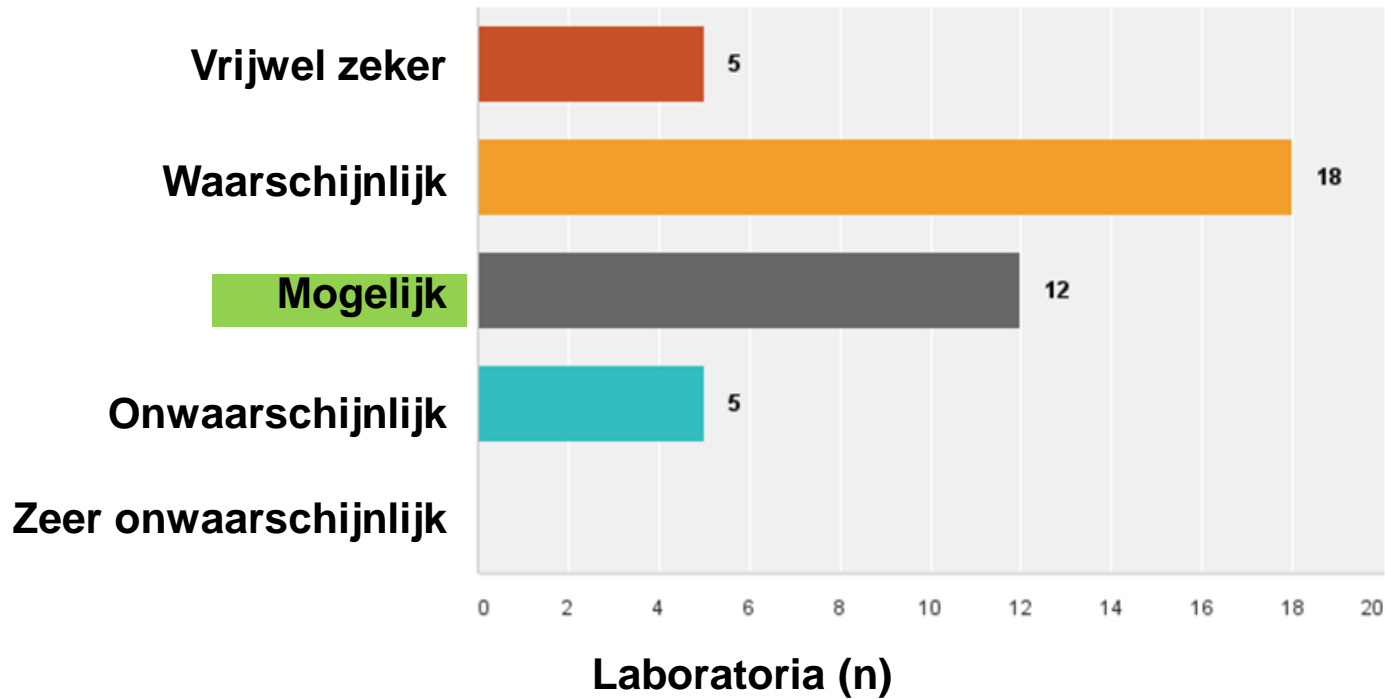
### Beoogde interpretatie:

Past bij infectie met *B. burgdorferi* ofwel serostatus na in het verleden doorgemaakte infectie.



## Casus O

Vindt u op basis van de gegevens en de resultaten van de laboratoriumtesten dat de diagnose 'actuele Lymeziekte' gesteld kan worden voor deze casus?





## Casus O – vervolg

### Onderbouwing:

Patiënt komt bij reumatoloog met genoemde klachten.  
Reumafactor 240, dus toch meest waarschijnlijk RA.  
Echter aangedane gewrichten niet specifiek voor RA.

Punctaat linker knie *Borrelia* PCR negatief.

Patiënt heeft wel 4 weken doxycycline 1 dd 200 mg gekregen.  
Daarop geen respons  
Daarna start anti reuma middelen.



## Leerpunten bij vraag naar mogelijk late infecties.

- Negatieve IgG bij langer bestaande aspecifieke klachten: Geen aanwijzing voor late, systemische infectie
- geen vervolgs serum nodig bij langer bestaande klachten.
- Bij pos IgG: mogelijk infectie of serostatus na doorgemaakte infectie.
  - Soms kom je er niet uit.
  - Overweeg mogelijkheden aanvullend onderzoek
  - Overweeg (zekerheids) behandeling.

# Sensitiviteit serologie in verschillende ziektefasen

**Table 3: Sensitivity of antibody detection methods in the diagnosis of Lyme disease.**

<b>Stage</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Remarks</b>
<b>Early, localized</b>	<b>20-50</b>	<b>Predominance of IgM</b>
<b>Early dissiminated</b>	<b>70-90</b>	<b>In cases of short disease duration predominance of IgM; in cases of longer disease duration predominance of IgG</b>
<b>Late</b>	<b>Nearly 100</b>	<b>Usually solely IgG*</b>

\* the presence of IgM antibodies without IgG antibodies is not diagnostic for late disease ( for possible exeptions see tekst)

# Lyme serologie, samenvattend

---

- In serologie wordt de immunologische reactie van de patient gemeten geen ziekte activiteit
  
- Voor de interpretatie van Lyme serologie zijn klinische gegevens en informatie over ziekteduur noodzakelijk.
  
- Antistofrespons ( sensitiviteit) is afhankelijk van fase van ziekte:
  - Sensitiviteit laag in vroege fase
  - Sensitiviteit hoog in late fase
  
- Geïsoleerd pos IgM bij > 8 weken klachten ≠ late Lyme