

# Casuspresentaties infectieuze serologie: laboratoriumaspecten

Dr. Alex Mewis

Klinisch Bioloog

Jessa Ziekenhuis - Campus Virga Jesse

Hasselt

# Infectieuze serologie

## ❑ Borrelia-serologie (Lyme)



- ❑ Toxoplasma gondii
- ❑ CMV: Cytomegalovirus
- ❑ EBV: Epstein Barr Virus

# Voorbeeld eQC WIV 2011/1

- [https://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external\\_quality/rapports/\\_nl/rapports\\_annee.htm](https://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_nl/rapports_annee.htm)
- Veel vals positieven voor IgM
  - 15/85 of bijna 18 %
  - Allen met hetzelfde testsysteem
- Klinisch best gevalideerde testen voor onze regio worden slechts beperkt gebruikt



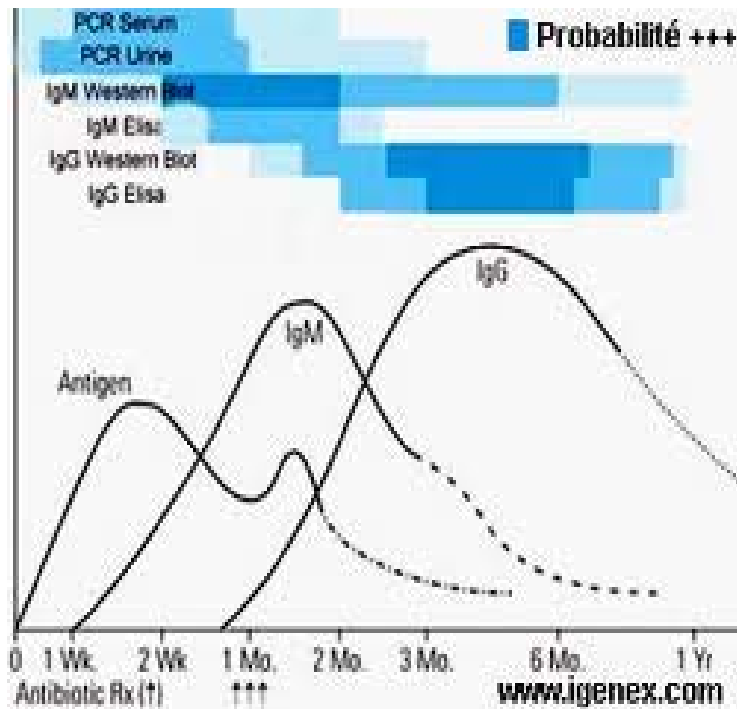
# Borrelia laboratoriumdiagnostiek

- ❑ Serologie
- ❑ Kweek van huidbiopt bij EM: sens 40 – 80%
- ❑ Kweek van bloed of liquor (CSV): nog lagere gevoeligheid
  - ⇒ geen plaats voor cultuur in routine diagnostiek (ook nauwelijks beschikbaar en traag 6-8 weken)
- ❑ PCR: in theorie zeer gevoelig maar heeft in de praktijk een zeer wisselende performantie
  - ⇒ Kan op huid, gewrichtsvocht- of –biopt, bloed, CSV, urine, ...
  - ⇒ meerwaarde nog vaak onduidelijk
  - ⇒ geen plaats voor PCR in routine diagnostiek
- ❑ Immunologische testen
  - ⇒ T-cel proliferatietesten of algemene markers
  - ⇒ geen plaats in routine diagnostiek of follow-up

# Borrelia-serologie

- ❑ Eerste keuze van laboratoriumdiagnostische methode
- ❑ Vaak ook enig beschikbare methode
- ❑ Meet immunologische respons op B. burgdorferi
- ❑ Meet dus niet de ziekteactiviteit
- ❑ Moeilijke testen
  - Weinig standaardisatie (geen vergelijking tussen labo's)
  - Test met veel beperkingen (gevoeligheid en specificiteit)
  - Dus geen test voor "check-up" zonder kliniek
- ❑ Opvolgserologie is belangrijk voor diagnose

# Borrelia-serologie: klassiek verloop



# Borrelia-serologie

- ❑ RIZIV nomenclatuurwijziging sinds enkele jaren terugbetaling voor IgG (of totale As) en IgM afzonderlijk (vroeger slechts 1 test terugbetaald)
- ❑ Normaal eerst IgM en dan pas IgG (uitz. C6 of VIsE)
- ❑ Serologie kan nog negatief zijn bij gelokaliseerde of vroege gedissemineerde Lyme

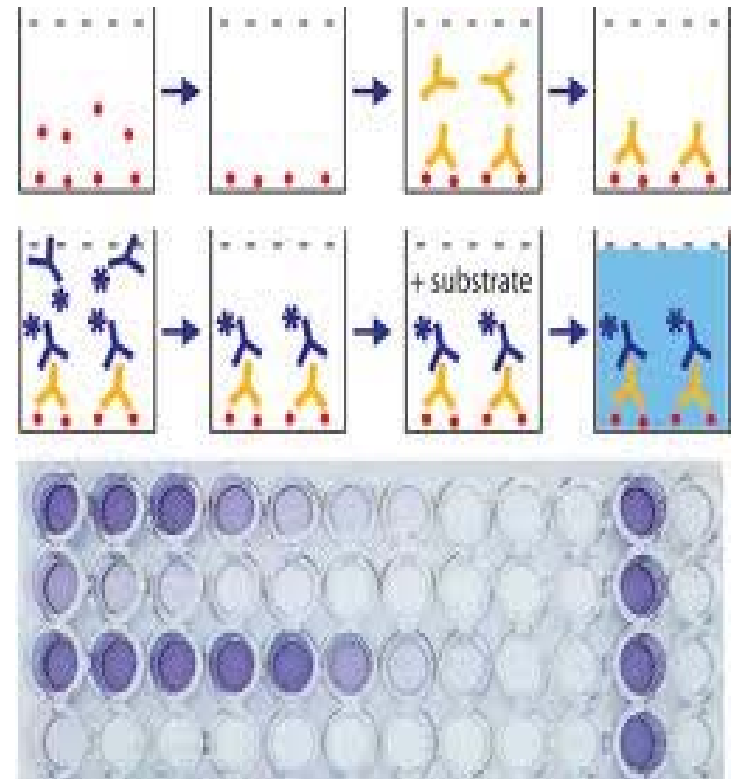
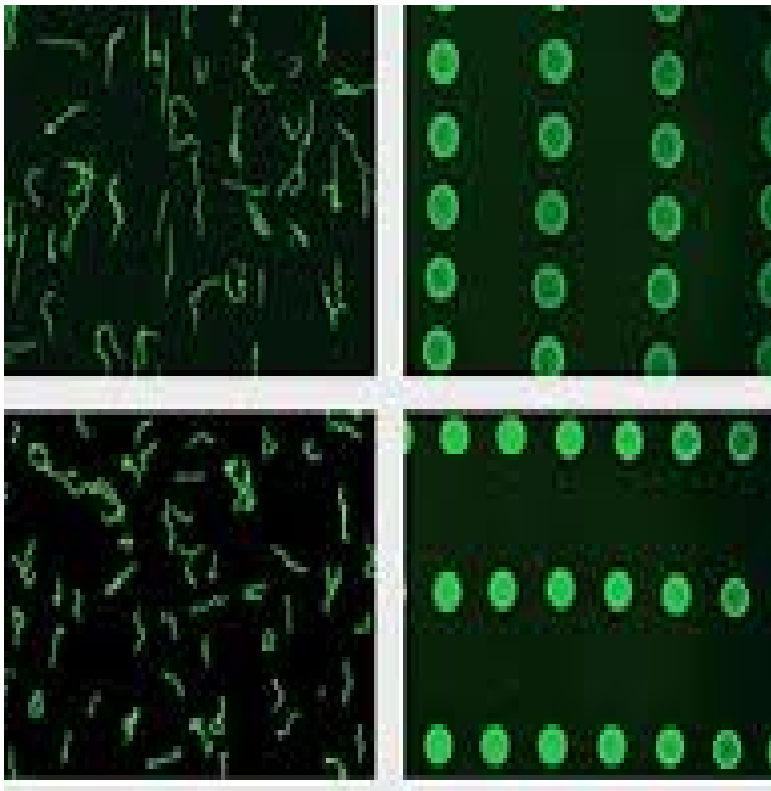


# Borrelia-serologie technieken

- ❑ Indirecte immunofluorescentie: verlaten
- ❑ ELISA (enzyme linked immunoassay)
  - Klinisch best gevalideerde testen
  - Manueel
  - (deels) geautomatiseerd ELISA (cave pakketten)
  - Varianten: vb VIDAS<sup>®</sup> (Biomérieux<sup>®</sup>)
- ❑ Random Acces Analysers voor esoterische testen
  - LIAISON<sup>®</sup> (Diasorin<sup>®</sup>)



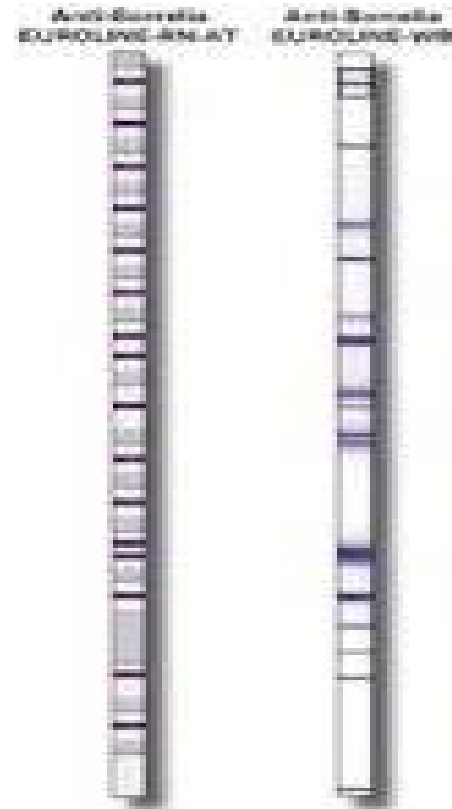
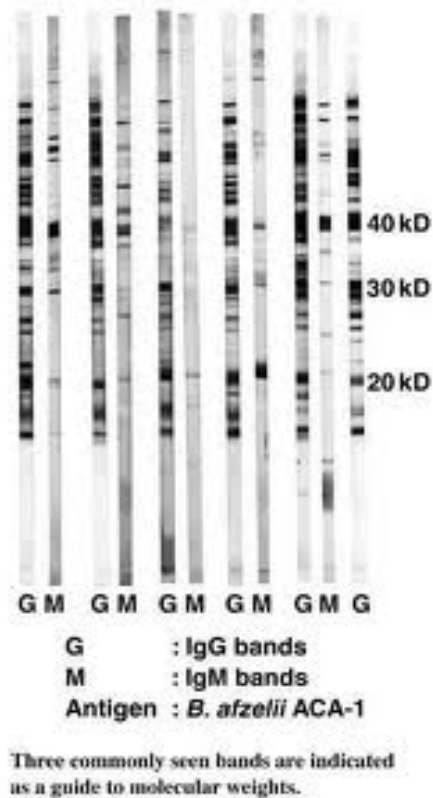
# Borrelia-serologie: IIF en ELISA



# Borrelia: screening en confirmatie

- ❑ 2<sup>de</sup> generatie ELISA (met toevoeging van recombinante antigenen) zijn het meest gebruikt
- ❑ 3<sup>de</sup> generatie testen (C6) zijn minder gevoelig
- ❑ Deze testen moeten geconfirmeerd worden of indien enkel positieve IgM eventueel eerst controle voor IgG na 2-4 weken
- ❑ Amerika verschilt van Europa (meerdere subspecies)

# Borrelia: immunoblot of line blot



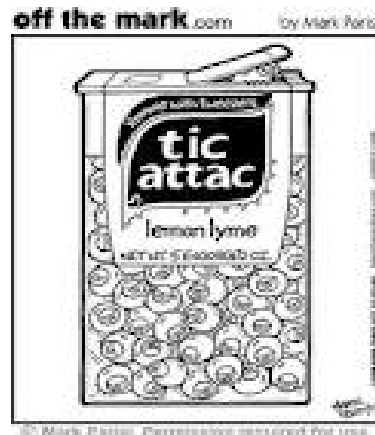
# Borrelia-serologie: beperkingen

- testen van IgG en IgM:
  - EM: sensitiviteit 50% (70% voor vervolgs-serologie)
  - Acute neuroborreliose 80% (98% voor vervolgs-serologie)
  - Vroege gediss. Lyme + 8 weken klachten of late uiting van Lyme (ACA of artritis): sensitiviteit benadert de 100%
- Een AB behandeling van EM als immuunrespons nog niet of nauwelijks op gang is, (verdere) immuunrespons blijft vaak achterwege
- IgM kan ook na AB vele maanden (> 1 jaar) en IgG vele jaren persisteren
- Antistoftiters dalen meestal na behandeling maar in gelijke mate bij patiënten met en zonder symptomen, dus serologie moet niet gebruikt worden voor follow-up



# Borrelia-serologie: aanbevelingen

- ❑ Vraag geen serologie aan bij typisch EM
- ❑ Bij patiënten met een vermoedelijke gedissemineerde Lyme en een ziekteduur < 6-8 weken, herhaal de serologie na enkele weken

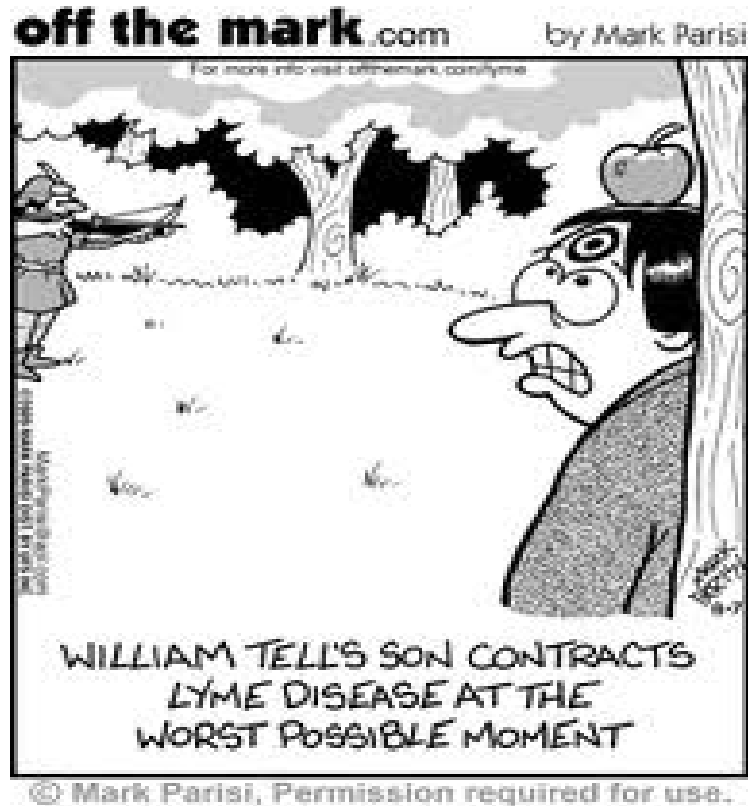


- ❑ IgM testen kunnen een beperkte specificiteit (tot 52%) hebben bij reumafactor of virale aandoening

# Borrelia: relatie serologie - ziekte

- ❑ Aanwezigheid van antistoffen is geen zeker kenmerk van actieve infectie (vb resttiter)
- ❑ Dit geldt ook maar minder voor IgM
- ❑ Prevalentie van IgG antistoffen: 4 – 8%
- ❑ Infectie met *B. burgdorferi* leidt in een minderheid van de gevallen tot ziekte en kan ook zonder ziekte aanleiding geven tot antistofvorming
- ❑ Maak voorafgaand aan het aanvragen van serologie een inschatting van de voorafkans op actieve Lyme ziekte en interpreteer ifv deze voorafkans

# Over naar de infectiologen



# CMV, EBV en Toxoplasma: algemeen

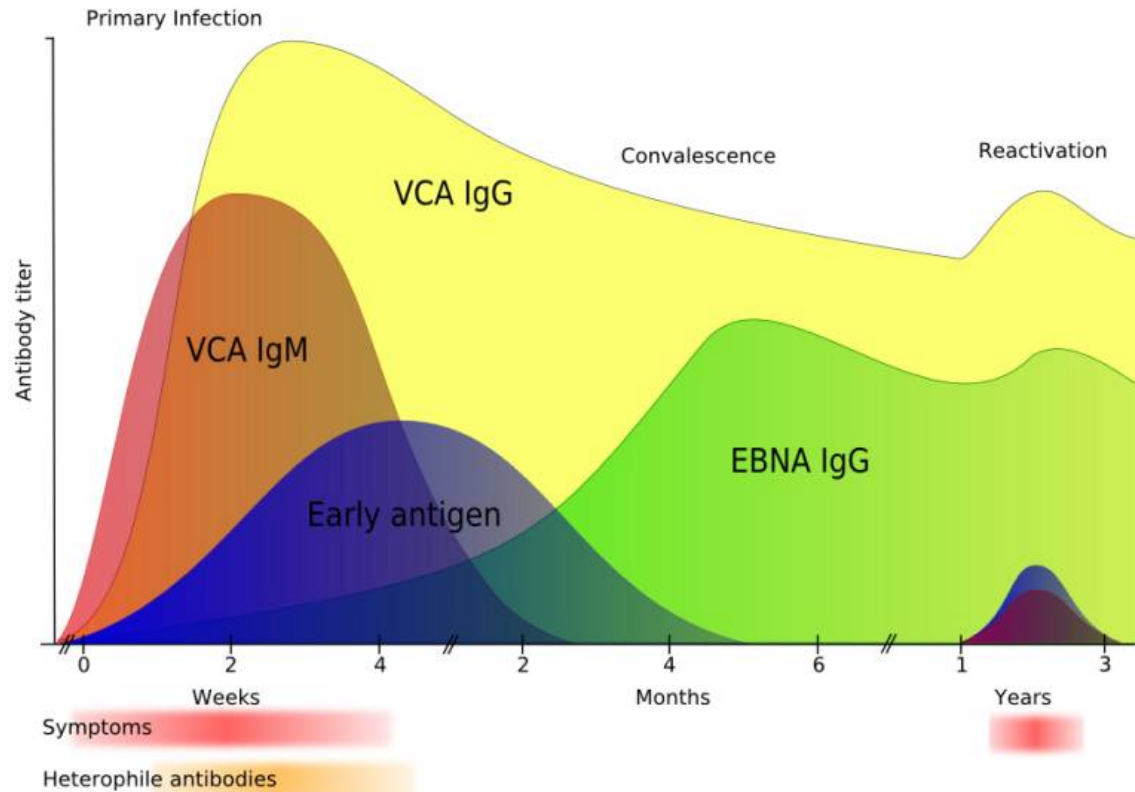
- ❑ Blijven latent in het lichaam na primo-infectie
- ❑ Vaak kruisreactie (vb familie van de Herpesvirussen, RF, ...) dus probleem van vals positieve stalen
- ❑ Moleculaire technieken (PCR) voor personen met normale immuniteit geen goede indicatie
- ❑ Belang van basiswaarden (voor eerste zwangerschap)
- ❑ Belang van follow-up stalen na 2-4 weken bij vermoeden primo-infectie (zelfde techniek)
- ❑ Hoge prevalentie ifv van de leeftijd
- ❑ Meestal subklinische infecties



# EBV: diagnostiek

- ❑ Compleet en formule: “mononucleose” met atypische lymfocyten en/of trombocytopenie
- ❑ Leverfunctiestoornissen
- ❑ Cultuur
- ❑ Moleculaire technieken (PCR)

# EBV Serology



# EBV: serologie

- ❑ P&B: vooral historisch belang,
  - snelle test vaak,
  - blijft negatief bij 20-30% (vooral >15j en > 30j)
  - bij zeer jonge kinderen zeer vaak vals negatief (> 50%)
- ❑ VCA (Viral Capside Antigen) IgG en IgM
- ❑ EBNA (EBV Nuclear Antigen) IgG: verschijnt pas laattijdig
- ❑ EA (early antigen) IgG (of IgM) bijna volledig verlaten: slechts positief in 80% van de gevallen
- ❑ Serologie heeft geen rol voor opsporen van reactivatie

# EBV: serologie (vervolg)

- ❑ Primaire EBV infectie:
  - pos. VCA IgM
  - en VCA IgG hoog of stijgend bij vervolgsrerie
  - en EBNA IgG laag of afwezig
- ❑ Doorgemaakte EBV infectie:
  - geen VCA IgM en VCA en EBNA IgG positief
- ❑ P&B: kan toch nuttig zijn bij twijfelachtige serologie (indien positief)
- ❑ VCA IgM kunnen soms langdurig of blijvend positief zijn. Persisteert soms ook nog als EBNA IgG positief is
- ❑ Zeldzaam geen EBNA IgG seroconversie

# CMV: diagnostiek

- ❑ Cultuur op urine (of bloed)
- ❑ Snelle kweek (op urine): uitslag binnen 48 uur mogelijk
- ❑ Klassieke kweek: definitieve uitslag pas na 4 weken
- ❑ PCR: DNA
- ❑ NASBA: mRNA (actieve infectie?)
- ❑ Antigentest: weinig gebruikt, geen meerwaarde
- ❑ Serologie

# CMV: serologie

- ❑ IgG en IgM
- ❑ Zeldzame indicaties voor CMV IgG aviditeit (vooral zwangerschap)

# Toxoplasma: diagnostiek

- ❑ Cultuur: moeilijk en zeer traag (vb amniosvocht) na muisinoculatie
- ❑ Moleculaire technieken (DNA met PCR)
- ❑ Serologie: vooral IgM en IgG, zeldzame indicatie voor IgA bij recente infectie (geen routinetest)
- ❑ Zeldzame indicaties voor IgG aviditeit (vooral zwangerschap): geen absolute zekerheid
- ❑ IgM kan langdurig positief blijven (tot 2 jaar)