

Diagnostic de la Neuroborréliose Approche du CNRT

Introduction.

Chaque année la saison de la borréliose démarre suite à la reprise de l'activité des tiques et au début des promenades printanières. **L'attitude préventive** essentielle est **l'inspection du corps** après la sortie dans les zones à risques, afin de retirer rapidement (<16h) les tiques fixées. Malgré cela les méningites et méningo-encéphalites virales ne peuvent pas être évitées. Seule la vaccination protège efficacement contre le virus de l'encéphalite à tique. Pour la neuroborréliose, le **diagnostic doit être très rapide afin d'éviter toute complication ou séquelle post-traitement**.

En 2017 le laboratoire Borrelia du CNRT a reçu un grand nombre de demandes d'analyse avec **un taux de positif élevé**, incluant des PCR positives.

L'expérience acquise depuis l'introduction du dosage de la **chemokine CXCL13** a révélé son utilité. Le délai de réponse du **diagnostic de la neuroborréliose a pu être réduit à <24 heures**. Cette année nous proposons d'élargir le diagnostic avec la mise en culture des LCR positifs. Les souches isolées des cas humains en Suisse devraient permettre une meilleure connaissance de l'épidémiologie et pathologie des borrélioses de Lyme.

Clinique.

Au stade précoce disséminé, il est défini classiquement comme une **méningoradiculite**, il se présente comme une **méningite lymphocytaire** avec quelque fois une **atteinte périphérique**. Le LCR montre une **pléocytose** tout au début à granulocytes pour finir classiquement à monocytes majoritairement. Les mentions de piqûre de tique ou érythème, les semaines avant ces symptômes, augmentent très fortement la probabilité pré-test d'une neuroborréliose, leur absence ne l'exclut toutefois pas. Ni la fièvre ni l'augmentation de la CRP ne sont indicatrices d'une neuroborréliose.

Diagnostic microbologique.

La mise en évidence de la production intrathécale **d'IgG et/ou IgM spécifiques est confirmatoire** selon plusieurs "guidelines". Toutefois elle peut n'être détectable **qu'après 6 semaines** et avec une **sensibilité de 80%**. La spécificité de cette analyse est réduite par la **persistance** ou apparition de synthèse intrathécale dans différentes autres situations cliniques. Son calcul nécessite une bonne connaissance du test utilisé, des valeurs quantitatives calibrées et un nombre de cas cliniques suffisant pour assurer la bonne interprétation finale.

La neuroborréliose peut être **très précoce et dans certains cas ne pas présenter d'anticorps** contre *Borrelia burgdorferi* dans le sérum ou même plus rarement dans le LCR. La PCR apporte une réponse rapide et spécifique elle reste toutefois très peu sensible (<25-30%). L'introduction du **dosage de la chemokine CXCL13** dans le LCR apporte l'information plus précoce lors de méningite aiguë. Elle permet aussi le suivi du traitement par la diminution rapide jusqu'à être indétectable dans les 2-6 semaines.

Pré-analytique.

Prélever du **sang complet EDTA (10ml)** et un **tube (2ml) de LCR** à envoyer rapidement au laboratoire à température ambiante.

Accompagner la demande d'**informations cliniques et thérapeutiques** avant les prélèvements.

Analytique.

Le **jour même** pour la réception du matin:

La sérologie de dépistage sur le sérum et le LCR est rendu le matin même.

La recherche de la production intrathécale en IgG et IgM est déterminée durant l'après-midi.

La détermination **qualitative** du CXCL13 est disponible le jour même (**seuil de 250ng/ml**).

Dans les **jours suivants** une détermination **quantitative** sera faite (le seuil des cas pédiatriques pas encore défini). La confirmation par immunoblot est faite 2x/semaines. Le laboratoire Borrelia propose sur des **cas documentés** de faire des Western-blot sur sérum et LCR en parallèle pour mettre en évidence les bandes qui réagissent aux anticorps du LCR.

A **titre scientifique** tous les LCR positifs sont **mis en culture** pour une durée de 6 semaines ou plus dans le but d'obtenir des souches de borrelies qui pourront être par la suite typées génétiquement en collaboration avec le CNRT et les autres centres de référence de pays voisins.

D'autre part une analyse par diagramme de Reiber peut être demandée spécialement sur 0.5ml de LCR supplémentaire (sous-traitance).

Post-Analytique.

Réponses définitives négatives ou positives obtenues le jour ouvrable de la réception.

Réponse positive complète avec dosage précis pathologique du CXCL13 et immunoblots, les jours suivants. Tous les cas sont rapidement faxés et les cas de neuroborrélioses téléphonées au médecin traitant selon indications communiquées sur la feuille de demande.

Tarif

Borrelia IgM	3375.00	47 pts	<i>analyse accréditée</i>
Borrelia IgG	3374.00	17.4 pts	<i>analyse accréditée</i>
Borrelia Immunoblot IgM	3377.00	66 pts	<i>analyse accréditée</i>
Borrelia Immunoblot IgG	3376.00	74 pts	<i>analyse accréditée</i>
Chemokine CXCL13	incluse dans l'analyse globale du LCR		<i>analyse accréditée</i>

Références:

Site web

CNRT/NRZK <https://www.labor-spiez.ch/fr/die/bio/frdiebionrz.htm>

ESGBOR https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/lyme_borreliosis/

Contacts - Renseignements

Microbiologie laboratoire 032 967 2101

Microbiologistes FAMH 032 967 2133 (2134)

Diagnostik der Neuroborreliose Testkonzept des NRZK

Einführung.

Jedes Jahr, wenn die Zecken wieder aktiv und die Frühlingsspaziergänge wieder beliebt werden, beginnt auch die Saison der Lyme Borreliose. Die **wichtigsten Präventionsmassnahmen** sind das **Absuchen des Körpers** nach einem Aufenthalt in einem Zeckengebiet und das rasche Entfernen (<16h) festgestochener Zecken. Letzteres schützt allerdings nicht vor einer Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), da die verursachenden Viren sofort nach dem Zeckenstich übertragen werden; gegen FSME bietet nur die Impfung einen zuverlässigen Schutz. Für die Neuroborreliose ist eine **rasche Diagnostik nötig, um allfällige Komplikationen nach erfolgter Therapie zu vermeiden**. Im Jahr 2017 hat das Labor für die Lyme Borreliose-Diagnostik des NRZK eine grosse Anzahl Untersuchungsaufträge erhalten; der Anteil positiver Testresultate war erhöht und schloss auch positive PCR-Resultate mit ein.

Die seit Beginn der Messung des **Chemokins CXCL13** erhobenen Daten haben gezeigt, dass diese Methode sehr nützlich ist. Die Bearbeitungszeit für die **Diagnostik der Neuroborreliose konnte auf <24 Stunden reduziert werden**. In diesem Jahr möchten wir die Diagnostik durch um Kultivierung von positiven Liquor-Proben erweitern. Die von menschlichen Krankheitsfällen stammenden Bakterienisolate sollen zu einem besseren Verständnis der Epidemiologie und Pathologie der Lyme Borreliose beitragen.

Klinik.

Die Neuroborreliose manifestiert sich im frühen disseminierten Stadium typischerweise als **Meningoradikulitis**, charakterisiert als **lymphozytäre Meningitis** und teilweise **peripheren Ausfällen**. Im Liquor zeigt sich eine zu Beginn granulozytäre, später typischerweise hauptsächlich monozytäre **Pleozytose**. Die Erwähnung eines Zeckenstichs oder eines Erythems in den Wochen vor Symptombeginn erhöht die Vortest-Wahrscheinlichkeit einer Neuroborreliose, das Fehlen dieser Beobachtungen schliesst eine Neuroborreliose jedoch nicht aus. Weder Fieber noch ein erhöhtes CRP sind Indikatoren für eine Neuroborreliose.

Mikrobiologische Diagnostik.

Der Nachweis einer intrathekalen **IgG- und/oder IgM-Produktion ist spezifisch** und gilt entsprechend verschiedener Guidelines als **beweisend** für eine Neuroborreliose. Die intrathekale Antikörperproduktion ist allerdings **erst nach 6 Wochen** und mit einer **Sensitivität von 80%** nachweisbar. Die Spezifität dieser Analyse wird durch das **Persistieren** von Antikörpern oder der intrathekalen Antikörperproduktion infolge einer anderen klinischen Erkrankung reduziert. Die Berechnungen bedingen eine gute Kenntnis sowie eine quantitative Kalibrierung des eingesetzten Tests; eine genügende Anzahl klinischer Fälle ist nötig, um eine richtige Endinterpretation zu gewährleisten.

Die Neuroborreliose kann sich **sehr früh manifestieren**; zu diesem Zeitpunkt sind **Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* im Serum und vor allem im Liquor möglicherweise noch nicht nachweisbar**. Die PCR liefert ein rasches und spezifisches Testresultat, weist jedoch eine geringe Sensitivität (<25-30%) auf. Die **Quantifizierung des Chemokins CXCL13** im Liquor liefert im Falle einer akuten Meningitis rasche Informationen und ermöglicht die Überwachung einer Therapie: die Menge an CXCL13 nimmt kontinuierlich ab und ist nach 2 bis 6 Wochen nicht mehr nachweisbar.

Prä-Analytik.

Entnahme von **EDTA-Vollblut (10ml)** sowie einem **Röhrchen (2ml) Liquor** und rascher Versand ins Labor bei Raumtemperatur.

Auf dem Untersuchungsauftrag die Informationen zu Klinik und Therapie vor der Probenentnahme ergänzen.

Analyse.

Gleichen Tags, wenn die Probe am Morgen eintrifft:

Die Resultate der Screening-Serologie im Serum und im Liquor stehen am selben Morgen zur Verfügung.

Der Nachweis der intrathekalen IgG- und IgM-Antkörperproduktion wird im Verlaufe des Nachmittags durchgeführt.

Die Resultate der qualitativen CXCL13-Bestimmung (Grenzwert von 250ng/ml) sind gleichentags verfügbar.

Im **Verlauf der nächsten Tage** wird eine exaktere Untersuchung von pädiatrischen Fällen durchgeführt.

Die Bestätigungsanalysen mittels Immunoblot werden 2x/Woche durchgeführt. Bei **dokumentierten Fällen** empfehlen wir die parallele Durchführung eines Western Blots im Serum und Liquor zur Identifikation der im Liquor reaktiven Banden.

Aus **wissenschaftlichem Interesse** werden alle positiven Liquorproben während 6 oder mehr Wochen kultiviert; Ziel ist es, Isolate zu gewinnen, die anschliessend in Zusammenarbeit mit dem NRZK und anderen den Referenzzentren unserer Nachbarländer genetisch typisiert werden können.

Die Erstellung eines Reiber-Diagramms kann zusätzlich angefordert werden, hierzu werden 0.5ml Liquor zusätzlich benötigt (im Unterauftrag).

Post-Analytik.

Definitive negative oder positive Befunde sind an Tagen, an denen der Empfang besetzt ist, erhältlich.

Definitive Befunde zur CXCL13-Quantifizierung und zu Immunoblots sind am Folgetag erhältlich. Alle Befunde werden zeitnah gefaxt, Neuroborreliose-Fälle werden telefonisch an den auf dem Untersuchungsauftrag angegebenen behandelnden Arzt gemeldet.

Tarif

Borrelia IgM	3375.00	47 Punkte	<i>akkreditierte Analyse</i>
Borrelia IgG	3374.00	17.4 Punkte	<i>akkreditierte Analyse</i>
Borrelia Immunoblot IgM	3377.00	66 Punkte	<i>akkreditierte Analyse</i>
Borrelia Immunoblot IgG	3376.00	74 Punkte	<i>akkreditierte Analyse</i>
Chemokin CXCL13	gehört zur allgemeinen Liquoranalyse		<i>akkreditierte Analyse</i>

Referenzen

A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. C.Schmidt et al 2011. Neurology 76(12):1051-8

Kontakte - Auskünfte

Mikrobiologie-Labor 032 967 2101 **Microbiologie FAMH** 032 967 2133 (2134)