

Borreliose/Ziekte van Lyme - klinisch onderzoek en diagnose

Epidemiologie en etiologie

In Duitsland bevat ca. 10% van de nimfen en 10 tot 40% van de volwassen teken de *Borrelia*-bacterie. Na een beet met een besmette teek treedt in ca. 10-20% een infectie op. Er bestaat een groot risico op besmetting wanneer de teek langer dan 48 uur bloed heeft opgezogen. Tekenen blijven vaak onopgemerkt, vooral wanneer het om nimfen gaat, die de meeste infecties bij de mens veroorzaken.

Borrelia-infecties kunnen asymptomatisch (eliminatie van ziekteverwekker = spontane genezing) of symptomatisch (borreliose) verlopen. Bij symptomatische infecties ontstaat er in 60-80% van de gevallen na een tekenbeet een erythema migrans.

In 20-40% van de gevallen manifesteert de borreliose zich pas in het disseminatiestadium. Een *Borrelia*-infectie verleent geen immuniteit. Herinfectie is daarom mogelijk. Tot op heden is er geen profylactische vaccinatie beschikbaar.

Ziekteverwekkers in Europa zijn:

- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* – vooral bij artritis
- *Borrelia garinii* – vooral wanneer het zenuwstelsel is aangedaan
- *Borrelia afzelii* – vooral bij late huidaandoeningen

Overbrengers van de *Borrelia* zijn in Europa teken van het geslacht *Ixodes* (*Ixodes ricinus*).

Stadia en klinische bevindingen

1. Vroege gelokaliseerde Borreliose - erythema migrans

De erythema migrans begint 2 tot 40 dagen na de tekenbeet met een kleine rode knobbel of een simpele rode plek op de plaats van de beet, die zich binnen dagen tot weken centrifugaal uitbreidt, vaak gepaard gaand met lokale jeuk en een branderig gevoel. De rand is meestal duidelijk afgetekend, de morfologie zeer variabel. Er komen ook homogene, niet-migrerende vormen voor! Voorkeurslocaties zijn huidplooien (lies, knieholte, okselholte), bij kinderen hoofd en nek. De erythema migrans gaat vaak gepaard met algemene symptomen die op die van griep lijken ("borreliosegriep").

Diagnose bij vermoeden van primaire infectie:

doorslaggevend zijn de anamnese van een tekenbeet en de ontstane erythema migrans. Verwekkerspecifieke antistoffen zijn pas ongeveer 3 tot 8 weken na de infectie te verwachten. Bij een klassiek klinisch beeld moet daarom de antibioticabehandeling zonder serologische diagnostiek worden gestart.

Bij atypische klinische bevindingen wordt het onderzoeken van serum op antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* geadviseerd, waarbij rekening moet worden gehouden met het diagnostische tijdvak van maximaal acht weken na de beet. De nieuwe *Borrelia* recomBead-test vormt daarbij een alternatief voor de conventionele procedure (ELISA + *Borrelia*-immunoblot). Als de beet veroorzakende teek beschikbaar is (ook dood), kan met een PCR worden onderzocht of de teek *Borrelia* draagt. Bij een negatieve PCR-uitslag is een *Borrelia*-overdracht op de patiënt weinig waarschijnlijk.

Differentiële diagnose van de erythema migrans:

- erysipelas
- lokale reacties op tekenbeet resp. beet of steek van andere insecten (meestal direct na de beet optredend)
- Tinea corporis – reactie op geneesmiddel, contacteczeem, Granuloma anulare
- urticaria, erythema exsudativum multiforme

Behandeladvies:

Hiervoor verwijzen wij naar de richtlijnen van de Deutsche Borreliosegesellschaft (DBG, Duitse Borreliosevereniging) op www.borreliose-gesellschaft.de of van andere vakgenootschappen.

2. Vroege gedissemineerde borreliose

Indien de *Borrelia* niet spontaan worden geëlimineerd of door een onvoldoende resp. niet gevolgde antibiotische behandeling van de erythema migrans persisteren, treedt er disseminatie van de ziekteverwekker op, uitgaand van de lokale infectie op de plaats van de beet. Door ca. 20-50% van de patiënten met een vroege gedissemineerde borreliose werd geen erythema migrans opgemerkt.

De symptomen treden meestal ca. 1 tot 4 maanden na de tekenbeet voor het eerst op.

Algemene symptomatologie: griepgevoel, moeheid, spierpijn, gewrichtspijn, hoofdpijn, lichte koorts, lymfklierzwelling, stijve nek, rugpijn, verlies van eetlust

Huid: multiple erythemata migrantia; *Borrelia*-lymfocytoom (Lymphadenosis benigna cutis): 1 tot 2 maanden na infectie optredend; gelokaliseerd blauw-rood knobbeltje (vaak op de oorlel, tepel, scrotum of neus), met zachte, elastische consistentie, vaak gepaard gaand met plaatselijk opgezwollen lymfklieren

CZS: meningitis, hersenzenuwuitval (vaak facialisparese), meningo-radiculoneuritis (syndroom van Bannwarth), transverse myelitis Hart: perimyocarditis, opvallend meestal als AV-blok 1e-3e graad, zeer zelden chronisch-inflammatoire (dilatatieve) cardiomyopathie

Gewrichten: acute fluctuerende gewrichtspijn resp. diffuse gewrichtszwelling ("episodische artritis"), vaak mono-articulair of asymmetrisch oligo-articulair artritis

Ogen: iritis, uveïtis, chorioïditis, episcleritis/scleritis, orbitale myositis, papillitis, retrobulbaire neuritis

Diagnostiek bij vermoeden van gedissemineerde borreliose

Beslissend voor de diagnose zijn de anamnese (tekenbeet? erythema migrans? risicogedrag?) en het actuele klinische beeld.

Laboratoriumdiagnostiek:

Serologisch onderzoek kan het stellen van een diagnose vergemakkelijken, echter nooit garanderen of uitsluiten. Een bijkomend probleem is dat de in de verschillende laboratoria gebruikte ELISA- en ook blottests tot op heden niet zijn gestandaardiseerd.

Als u vragen hebt, our serviceteam zou u graag helpen: Tel. +49 (0)30 770 01-220.

Gewoonlijk wordt primair de IgG/IgM-screeningtest uitgevoerd. Een positieve screeningtest moet vanwege een verhoogd percentage vals-positieve resultaten in de immunoblot worden bevestigd. Sinds 2011 kan het serologische aantonen van Borrelia-specifieke antilichamen ook met de Borrelia-recomBead-test (multiplex-methode) gebeuren.

Bij tegenstrijdigheden de tussen klinische en serologische bevindingen (seronegatief, niet-specifieke reacties, twijfelachtige resttiter van een eerdere infectie) kunnen cellulaire methoden als de LTT behulpzaam zijn.

Het aantonen van ziekteverwekkers door kweek uit huidbiopt, liquor en bloed heeft in de dagelijkse praktijk geen waarde verkregen (geringe sensitiviteit, hoge kosten). Het aantonen van Borrelia in gewrichtspunctaten en bipten (specifiek ook uit aangedane huiddelen) en in de liquor met een PCR kan behulpzaam zijn. Bloed en urine zijn niet geschikt, omdat hier vals-positieve en vals-negatieve uitslagen voorkomen.

Differentiële diagnoses:

- erythema exsudativum multiforme
- meningitis door andere oorzaak (bv. viraal, andere bacteriën)
- facialisparese door andere oorzaak (bv. VZV-infectie, idiopathisch)
- radiculoneuritis: discushernia, Herpes zoster (pree-ruptief), syndroom van Guillain-Barré
- carditis: reumatische koorts, virale myocarditis
- artritis: andere artritis-oorzaken, met name reactieve of septische artritis

Behandeladviezen:

raadpleeg de richtlijnen van de DBG. www.borreliose-gesellschaft.de of van andere vakgenootschappen.

De therapiecontrole verloopt in eerste lijn klinisch. Bij vermoeden van "mislukte behandeling" of herinfectie kan een LTT met Borrelia-antigenen (als er een positief vooronderzoek was) of een nieuw onderzoek van een liquor-/serum-paar hulp bieden.

Het aantonen van antistoffen in het bloed is niet geschikt om het succes van de behandeling te beoordelen, omdat de desbetreffende antistoffen gedurende lange tijd in het serum aanwezig blijven.

3. Chronische borreliose (latere verschijnselen)

De symptomen treden ca. 4-6 maanden tot meerdere jaren na de eerste infectie op. Het toewijzen van de zeer variabele symptomen aan een vroegere Borrelia-infectie is vaak moeilijk.

De "**Lyme-artritis**" manifesteert zich gemiddeld meer dan 6 maanden na de eerste besmetting (erythema migrans?, Tekenbeet?). Hij vertoont een chronisch-terugkerend verloop en doet meestal de grote gewrichten aan (vaak kniegewricht) met zwelling en pijn.

Verschijnselen van de chronische borreliose/neuroborreliose zijn:

- encefalitis (neurologische uitval, sluipende verslechtering van de toestand)
- encefalopathie (geheugen- en concentratiestoornissen, cefalea, tinnitus)
- slaapstoornissen, depressie, prikkelbaarheid, vermoeidheid
- normale-druk-hydrocefalus
- cerebrale vasculitis, herseninfarct
- chronische radiculoneuropathie

"**Acrodermatitis chronica atrophicans**" (ACA) is een chronisch ontstekings-, soms oedeemvormend proces, meestal op aan de zon blootgestelde acrale huidgebieden (vaak handen). Na het chronisch-ontstekingsstadium volgt het chronisch-atrofische stadium (perkamentachtige huid met typische histologische diagnose).

Begeleidende symptomen zijn hypersensibiliteit, spierzwakte, spierkrampen, solitaire of multiple fibreuze knobbeltjes, regionale of gegeneraliseerde lymfklierzwelling.

Een **chronische oog-borreliose** manifesteert zich eventueel door vertroebeling van het hoornhuidstroma, marginale keratitis, episcleritis, oculaire myositis, gezichtszenew-atrofie.

Diagnostiek bij chronische borreliose resp. late verschijnselen

De diagnose wordt door serologisch resp. klinisch vermoeden van chronische neuroborreliose vastgesteld door de analyse van een liquor-/serum-paar, evt. bevestigd door de LTT. Bij de acrodermatitis chronica atrophicans kan daarnaast nog histologisch onderzoek plaatsvinden

Differentiële diagnoses:

- Lyme-artritis: reumatoïde artritis, fibromyalgie
- chronische neuroborreliose: andere inflammatoire neurologische aandoeningen (bv.: viraal, multiple sclerose)
- ACA: huidveranderingen als gevolg van veneuze insufficiëntie, sclerodermie, Lichen sclerosus et atrophicus

Behandeladviezen:

zie de richtlijnen van de DBG www.borreliose-gesellschaft.de. Tot nu toe geven andere vakgenootschappen nauwelijks informatie over de behandeling van chronische borreliose.

De therapiecontrole verloopt in eerste lijn klinisch (let op: verbetering treedt meestal langzaam op), resp. via de LTT-Borrelia, bij eerdere bevindingen. Ook een nieuw onderzoek van een liquor-/serum-paar wordt aanbevolen. Het aantonen van antistoffen in het bloed is niet geschikt voor de controle van het verloop.

Als teken voor de ontwikkeling van een borreliose wordt ook een verminderd aantal **CD57-positieve natuurlijke killerzellen** in het bloed aangegeven. Terwijl bij acute Lyme-borreliose en andere aandoeningen normale CD57-NK-waarden werden gemeten, vertonen patiënten met chronische Borrelia-infectie volgens Stricker et. al. vaker waarden lager dan 60 CD57+ NK-cellen/ μ l bloed.

4. Post-Lyme-syndroom (PLS)/chronische borreliose

Het gaat om een syndroom, dat na evt. meermaals met antibioticum behandelde borreliose blijft bestaan. Pathogenetisch worden een langdurige (auto)immunologische activering door borreliose geïnduceerde vasculitis besproken.

PLS of chronische borreliose? Wel of geen antibiotische behandeling? Deze vragen zijn in de vakgemeenschap uiterst omstreden. Met de beschikbare mogelijkheden voor diagnostisch laboratoriumonderzoek kon dit geschilpunt tot nu toe nog niet worden opgelost.

De meest voorkomende symptomen zijn: vermoeidheid, uitputting, cognitieve gebreken en slaapstoornissen, neuropathie, pijnsyndromen.

Diagnostisch behulpzaam zijn: anamnese (eerdere borreliose?) en serologische bevindingen (doorgemaakte infectie?). Ter beperking van de differentiële diagnose (vooral bij fibromyalgie of niet-specifieke gewrichts- en systeem-aandoeningen) worden ook de HLA-DR-subtypering (zie pag. 4) en de LTT-Borrelia aangeraden. De LTT geeft een negatief resultaat als er geen actieve Borrelia-infectie bestaat, maar

sluit een PLS echter niet uit. Een positieve LTT ondersteunt het vermoeden op een persisterende *Borrelia*-infectie. De vraag of een langdurige antibioticabehandeling succesvol zal zijn, staat bij professionals ter discussie.

Speciale opmerkingen over neuroborreliose

Neuroborreliose is het gevolg van een gedissemineerde (systemische) infectie met *Borrelia* waarbij het zenuwstelsel betrokken is.

Ziektebeelden/symptomen

Meningo-polyneuritis, polyradiculitis (syndroom van Garin-Bujadoux-Bannwarth)

Weken tot maanden na infectie (tekenbeet!)

- brandende radiculair pijn (mononeuritis)
- asymmetrische gevoelsstoornissen
- verlamingsverschijnselen waarbij vaak zenuwen in de hersenen betrokken zijn
- vaak gelokaliseerd in de buurt van de tekenbeet (anamnese!)

DD: o.a. zenuwwortelcompressie (tussenwervelschijf)

Mogelijke gevolgen van een niet ontdekte door *Borrelia* veroorzaakte radiculitis zijn langdurige pijnsymptomen, gezondheidsproblemen, temperatuurgevoelsstoornissen en pijngevoelsstoornissen.

Hersenzenuwparese

Weken tot maanden na infectie (tekenbeet!)

Getroffen hersenzenuwen:

- N. facialis (vaak, in de kinderleeftijd soms als Diplegia facialis)
- N. abducens (zelden)
- N. oculomotorius, N. opticus

Bij de differentiële diagnose moet rekening worden gehouden met: bloedingen, aderafsluiting, tumor, multiple sclerose, neurolues

Encefalitis, myelitis

zijn late gevolgen van een *Borrelia*-infectie. De symptomen zijn sterk uiteenlopend:

- hersenzenuw- parese, coördinatiestoornissen, paresthesiën
- problemen bij het legen van de blaas
- epilepsie, persoonlijkheidsveranderingen, dementie
- slaapstoornissen, concentratieproblemen
- chronische vermoeidheid, hallucinaties, zelden psychose

Bij de differentiële diagnose moet rekening worden gehouden met: multiple sclerose, neurolues, virusinfectie (bijv. FSME)

Laboratoriumdiagnostiek van neuroborreliose

Primair vindt het aantonen van een doorgemaakte infectie plaats (EIA voor IgG en IgM en immunoblot met serum). Bij onduidelijke serologie en verdachte klinische bevindingen kan een lymfocytentransformatietest worden uitgevoerd. Gegevens over de sensitiviteit van de LTT bij neuroborreliose zijn tot nu toe niet beschikbaar.

In de liquor worden onderzocht:

1. cellenaantal (analyse max. 1-2 uur na punctie)
2. totaaleiwit
3. albumine-quotiënt (liquor/serum)
4. Q-IgG, Q-IgM, Q-IgA (liquor/serum)
5. oligoclonale banden (liquor/Serum)
6. antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* (specifieke antistoffenindex - "SAI") liquor/serum)

Typische liquorbevindingen bij neuroborreliose

1. licht verhoogd cellenaantal en verhoogd totaaleiwit
2. albumine-quotiënt: lichte tot middelgrote bloedli-
quor-drempelverstoring
3. Q-IgG, Q-IgM, Q-IgA: intrathecaal synthese (drieklas-
senreactie) met IgM-antistofdominantie
4. oligoclonale banden: slechts gedeeltelijk aantoonbaar
5. *Borrelia burgdorferi* - SAI: aantonen van een intratheca-
le antistofsynthese tegen *B. burgdorferi*

Bij de interpretatie van de laboratoriumuitslagen moeten ook de door de behandelend arts doorgegeven klinische en anamnestic gegevens worden betrokken. Er moet rekening mee worden gehouden dat ca. 50% van de tekenbeten niet wordt opgemerkt en slechts 60-80% van de geïnfecteerden een erythema migrans ontwikkelt.

De lymfocytentransformatietest (LTT)

De diagnose borreliose moet overwegend aan de hand van klinische criteria worden gesteld. Er moet rekening mee worden gehouden dat een niet duidelijk definieerbaar aantal klinisch symptomatische gevallen serologisch niet duidelijk beoordeeld kan worden en dat ook daarom de klinische diagnose het belangrijkste is.

Het positief aantonen van specifieke antistoffen voor *Borrelia* bewijst alleen, dat er in het verleden een *Borrelia*-besmetting heeft plaatsgevonden. Of deze ten tijde van het onderzoek nog actief is of dat de ziekteverwekkers door het immuunsysteem resp. een therapie werden geëlimineerd, kan niet met serologische methoden worden vastgesteld. Daarmee kan ook het vaststellen van de diagnose borreliose in stadium II/III moeilijk worden.

Sinds 2007 is de lymfocytentransformatietest met *Borrelia*-antigenen (LTT-*Borrelia*) als aanvullende diagnostische mogelijkheid beschikbaar. Daarbij wordt de cellulaire immuunrespons van in het bloed circulerende lymfocyten op *Borrelia*-proteïne aangetoond. Het testresultaat is positief, als er voor *Borrelia* specifieke T-lymfocyten in het bloed van de patiënt aanwezig zijn. Die wijzen erop, dat er in het immuunsysteem op het tijdstip van de bloedafname een immunologische interactie met de ziekteverwekker plaatsvindt. Wanneer er daarna een effectieve antibiotische behandeling volgt, dan vindt bij het overwegende aantal patiënten een significante verlaging van de stimulatie-indices plaats (SI-waarden).

De door ons uitgevoerde onderzoeken in het kadervan de evaluatie van de LTT's in het Instituut voor Geneeskundige Diagnostiek tonen een sensitiviteit van de methode voor antibiotische behandeling van 89,4%. De sensitiviteit bedroeg bij seronegatieve patiënten/probanden 98,7% en bij seropositieve patiënten 91,6% [Von Baehr et al. Open Neurol J. 2012;6:104-12]. Dat betekent echter ook, dat de LTT ook bij lege artis uitgevoerde methodiek geen sensitiviteit van 100% kan hebben, waarbij bij de beoordeling van het totaal van de laboratoriumuitslagen rekening moet worden gehouden. Een negatieve uitslag van de LTT-*Borrelia*-test sluit een actieve infectie niet met zekerheid uit. De eerste stap voor de diagnose van een borreliose en de daarop berustende therapie-indicatie moet daarom altijd de beoordeling van het klinische beeld zijn.

Indicaties voor de LTT-Borrelia

- klinisch vermoeden van een borreliose bij twijfelachtige serologische bevindingen
- therapiecontrole na antibiotische behandeling

Lymfocytentransformatietest LTT-Borrelia

Testbenadering – Borrelia-antigenen

	SI
Borr. sensu stricto	2,8
Borr. afzelli	11,4
Borr. garinii	8,5
Borr. OspC	7,2

Positieve controle (antigeen)	7,8
mitogeencntrole (PWM)	60,3

Blancowaarde (negatieve controle) 1212 normale waarde < 4000 cpm)

Stimulatie-indices van > 8 in de mitogeencntrole PWM en > 3 bij de antigeencntrole (tetanus/candida/influenza) waarborgen de evaluatiemogelijkheid van het onderzoek.

Resultaten:

Er zijn positieve LTT-reacties te zien op de Borrelia-antigenen. Dit resultaat suggereert een actieve interactie van het cellulaire immuunsysteem met Borrelia en wijst dus op een op dit moment actieve Borrelia-infectie. De reactiviteit op de lyaatantigenen van meerdere Borrelia-genospecies kan worden onderbouwd door de hoeveelheid cross-species antigenen in het lyaatantigeen.

Een positieve LTT op zich vormt op grond van een niet zeker uit te sluiten kruisreactiviteit geen directe indicatie voor behandeling. Bij een therapiecontrole moet altijd rekening worden gehouden met de laboratoriumbevindingen en vooral met het bestaande klinische beeld. Als een behandeling plaatsvindt, dan moet het controleonderzoek met LTT op zijn vroegst na 4-6 weken na afloop van de behandeling plaatsvinden. Na een succesvolle behandeling variëren de SI-waarden voor Borrelia-antigenen naar verwachting van duidelijk afgenomen tot onaanvaardbaar.

Informatie over de onderzoeksmethode:

De getallen rechts van de balk zijn de stimulatie-indices (SI) voor het desbetreffende Borrelia-antigeen dat aan de cellen van de patiënt wordt toegevoegd (gemiddelde van 3-voudig aanpak). De stimulatie-index is het quotiënt uit de antigeen-gestimuleerde en ongestimuleerde thymidineopname (blancowaarde in cpm, aangegeven is het gemiddelde van 3 parallelle onderzoeken). Een SI > 3 geeft een meer dan driedubbele cellulaire activering door het antigeen in vergelijking met de blancowaarde aan en toont de aanwezigheid van circulerende Borrelia-specifieke T-cellen in het bloed van de patiënt aan (positief resultaat). Een SI < 2 wordt als absoluut negatief beschouwd. Resultaten tussen 2 en 3 worden als grensgevallen beschouwd (zwakke resp. twijfelachtige overgevoeligheid), die eventueel gecontroleerd moeten worden.

De positieve controle wordt uitsluitend gebruikt om de reactiviteitsgraad van lymfocyten aan te tonen. Hier wordt een tetanus/influenza/candida-gemengd antigeenmonster als recall-antigeen gebruikt, waarin een T-cellulaire overgevoeligheid altijd aanwezig is. PWM wordt gebruikt als een mitogeendicator van de vitaliteit van de immuncellen in het monster bij ontvangst in het laboratorium.

Andere HLA-allelen zouden de oorzaak van een ontbrekende antistoffenvorming kunnen zijn.

Recentere onderzoeken richten zich op het vraagstuk van de HLA-DR-associatie met seronegativiteit bij aantoonbare Borrelia-infectie (Borrelia-PCR- en kweek positief). In sommige gevallen ontwikkelen patiënten na een doorgemaakte borreliose-infectie geen specifieke antistoffen tegen Borrelia burgdorferi. Bijna 40% van de seronegatieve borreliose-patiënten is positief voor HLA-DR1.

Samenvatting van de onderzoeksresultaten tot nu toe

HLA-associatie met therapieresistente borreliose:

DR1 (HLA-DRB1*01:01)

DR2 (HLA-DRB1*15:01)

DR4 (HLA-DRB1*04:01, 04:02, 04:03, 04:04;04:05; 04:07)

HLA-associatie bij geïnfecteerde patiënten met verminderde vorming van specifieke antistoffen tegen Borrelia:

DR1-Allele (HLA-DRB1*01:02, *01:01, *01:04, *01:05, 01:03)

Materialen en prijzen voor personen die zelf betalen

IgG/IgM-ELISA

5 ml volledig bloed voor serumwinning, 40,80 €

Borrelia-recom Bead Blot (IgG + IgM)

5 ml volledig bloed voor serumwinning, 66,44 €

LTT-Borrelia

20 ml heparinebloed + 10 ml volledig bloed, 156,19 €

CD57- NK-cellen

2 ml EDTA-bloed, 33,22 €

HLA-DR-subtypering bij borreliose

2 ml EDTA-bloed, kosten: 125 €.

Literatuur:

- von Baehr V et al., The lymphocyte transformation test for borrelia detects active lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. Open Neurol J. 2012;6:104-12
- Bauer, Y et al.(2001) Prominent T cell response to a selectively in vivo expressed Borrelia burgdorferi outer surface protein in patients with Lyme disease. Eur.J. Immunol. 31; 767-776
- Berghoff W. (2009) Klinische Symptomatik der Lyme Borreliose und der Neuroborreliose. umwelt med ges. 22:104-111
- Deutsche Borreliose-Gesellschaft: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose. www.borreliose-gesellschaft.de/text/leitlinien.pdf
- Dressler, F. et al. (1992) The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. Ann. Intern. Med. 116:603
- Krause A et al.(1991) T cell proliferation induced by Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. Arthritis Rheum. 34: 393-402
- RA Kalish et al. (1993): Association of Treatment-Resistant Chronic Lyme Arthritis with HLA-DR4 and Antibody Reactivity to OspA and OspB of Borrelia burgdorferi. Infect Immun. 61:2774-79
- AC Steere at al. (1990): Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 Alleles. N Engl J Med. 323:219-223
- R.B. Stricker, E.E.Winger (2001): Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease.
- Immunology Letters 76; 43-48 P Wang, E Hilton (2001):
- Contribution of HLA Alleles in the Regulation of Antibody Production in Lyme Disease. Frontiers in Bioscience 6: 10-16.

Wat kan de HLA-bepaling bij de diagnostiek en de beoordeling van het verloop van een borreliose opleveren?

Bij ongeveer 10 % van de patiënten met Lyme-borreliose blijven ondanks adequate antibiotische therapie de gewrichtsklachten maandenlang en jarenlang bestaan. Bij een dergelijke symptoompersistentie rijst altijd de vraag naar de oorzaak. Was de therapie niet afdoende of werd er een verkeerde diagnose gesteld? Deze problematiek wordt door de problematische laboratoriumdiagnostiek ondersteund.

Het HLA-type kan een predispositie voor een vorm van borreliose met een chronisch verloop aantonen.

De cellulaire en humorale immuunrespons op het „Outer Surface Protein“ (OspA) van de Borrelia heeft een doorslaggevende invloed op de therapiesensitiviteit. Mensen met HLA-DR2 of DR4 vertonen een genetische predispositie voor de ontwikkeling van een therapieresistente Lyme-borreliose (relatief risico tot 22-voudig verhoogd!).

STEERE et al. konden significante associaties tussen bepaalde HLA-DR-subtypes (DR*0101, *1501, *0401 en *0402) en de cellulaire en humorale immuunrespons op bepaalde Borrelia-oppervlakte-antigenen (OspA) aantonen. Schijnbaar veroorzaakt het OspA, wanneer het in het kader van de immuunrespons op de genoemde HLA-moleculen wordt gepresenteerd, een kruisreactie met lichaamseigen structuren. Deze zogenaamde „moleculaire mimicry“ stimuleert de auto-immunologische processen van het ontstekingsproces, ook wanneer de ziekteverwekker zelf al is geëlimineerd.