

Překvapivé likvorologické nálezy

MUDr. Martina Koudelková, doc. MUDr. Pavel Adam, CSc., MUDr. Ondřej Sobek, CSc.

Laboratoř pro likvorologii a neuroimunologii, Topelex s.r.o. Expertní pracoviště SEKK pro ČR a SR, ÚVN Praha – Střešovice

Sdělení zahrnuje dvě kazuistiky, na kterých prezentuje význam likvorologického vyšetření v rámci širší diferenciální diagnostiky. První kazuistika se týká nálezu maligních buněk v kvalitativní cytologii u pacienta se suspektním primárním lymfomem CNS. Druhá kazuistika popisuje pacientku s chronickou lymfatickou leukémií, kde podrobné vyšetření mozkomíšního moku odhalilo koincidence s neuroborreliózou.

Klíčová slova: primární CNS lymfom, mozkomíšní mok, neuroborrelióza.

Surprising laboratory findings in CSF

This report covers two casuistries, where the importance of cerebrospinal fluid examination is presented in wider frame of differential diagnostics. The first case report is concerned with a finding of malignant cells on qualitative cytological examination of CSF in a patient with a suspected primary lymphoma of CNS. The second case report describes a female patient with chronic lymphocytic leukemia, where detailed cerebrospinal fluid examination revealed a coincidence with neuroborreliosis.

Key words: primary CNS lymphoma, cerebrospinal fluid, neuroborreliosis.

Neurol. praxi 2012; 13(5): 288–290

Seznam zkratk

AI – antibody index
CB – celková bílkovina
CNS – centrální nervový systém
CLL – chronická lymfatická leukémie
CSF – mozkomíšní mok
FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů
H-L – hemato-likvorová bariéra
IEF – izoelektrická fokuzace
KEB – koeficient energetické bilance
MRI – nukleární magnetická rezonance
NSE – neuron-specifická enoláza
Qalb – albuminový kvocient

et al., 2009), spektrofotometrie, celkový počet elementů – rovněž parametry rozšířené likvorologie: kvalitativní cytologie (Adam, 1995), koncentrace albuminu, imunoglobulinů, zánětlivých i destrukčních markerů, stanovení intratékální oligoklonální syntézy dle IEF, vyšetření onkoneuronálních protilátek v likvoru i v séru (Sobek et al., 2009). Dále vyšetření zahrnuje i mikrobiologické vyšetření: vyšetření specifických protilátek a PCR. Komplexní soubor vyšetření nám pak umožňuje odpovědět na diferenciálně diagnostické klinické otázky v rámci písemné klinicko-laboratorní korelace uváděné mandatorně u každého likvorologického vyšetření na našem pracovišti.

komor, ale postihující i kmen a horní C míchu). MRI nález však připouštěl i možnou zánětlivou etiologii obtíží.

V likvoru (tabulka 1) byly přítomny floridní zánětlivé změny se známkami zvýšené energetiky v hodnotách serózního zánětu (Kelbich et al., 2009), dále však i výrazná elevace beta-2-mikroglobulinu, tedy markeru buněčné proliferace (Zima et al., 2002) a elevace orosomukoidu, považovaného za obecný tumorový marker (Adam et al., 2002). Zároveň nebyla přítomna elevace prozánětlivého cytokinu IL6 (Koudelková et al., 2009). Laboratorní obraz v likvoru tedy odpovídal maligní infiltraci CNS, což bylo potvrzeno nálezem nádorových buněčných elementů (obrázek 1–4) v rámci vyšetření kvalitativní cytologie – morfologicky bylo možno usuzovat na B-lymfom.

Pacient byl předán do péče interní kliniky pro zvažovaný hematologický původ onemocnění (MRI obraz evokující primární CNS lymfom a likvorový nález). Metodou průtokové cytometrie se však klonální lymfomovou

Úvod

Mozkomíšní mok jako tekutina v těsném kontaktu s centrálním nervovým systémem odráží poměrně senzitivně patologické změny odehrávající se v mozku a míše. V likvoru v naší laboratoři vyšetřujeme kromě základních parametrů – tj. koncentrace celkové bílkoviny, koncentrace glukózy a laktátu s výpočtem koeficientu energetické bilance – KEB (Kelbich

Kazuistické prezentace

Kazuistika 1

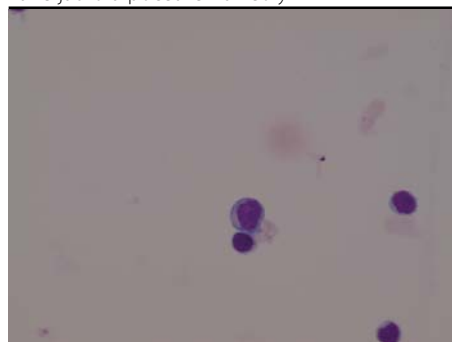
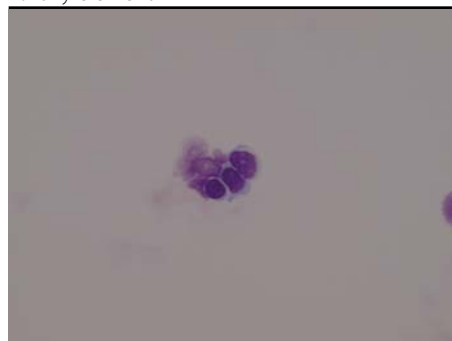
Muž, ročník 1955, který byl v září 2008 přijat na neurologickou kliniku pro od dubna progresující tremor s ataxií, diplopií, poruchy chůze. Na základě MRI vyšetření bylo vysloveno podezření na infiltrativní proces CNS (atypická symetrická difúzní infiltrace akcentovaná v okolí postranních

Tabulka 1. Kazuistika 1, 1. likvorologické vyšetření

Základní biochemie	CB: 2,1 g/l. Glukóza: 2,95 mmol/l, Laktát: 2,74 mmol/l, Energetika: KEB: 21,78 tj. zvýšená metabolická aktivita v hodnotách serózního zánětu	
Cytologie	Kvantitativní: 48/1, erytrocyty: 8/1. Kvalitativní: převažují lymfocyty, s jadernými morfologickými abnormalitami – septace, vysoký karyoplazmatický poměr, parciální perinukleární projasnění, bazofilie cytoplazmy	
Permeabilita H-L bariéry	Extrémně zvýšená permeabilita H-L bariéry (Qalb 46,44 × 10 ⁻³)	
IEF	IEF neindikováno	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Elevace haptoglobinu (3,78 mg/l), transferinu (3,2 mg/l) a orosomukoidu (24,2 mg/l)
	Beta-2-mikroglobulin	Výrazná elevace (9,72 mg/l).
	Cytokiny	IL1: neměřen IL6: bez nálezu IL8: elevace (109 pg/l) IL-10: bez nálezu
Destrukční parametry	Neindikovány	

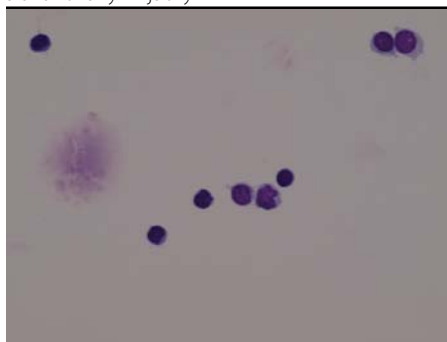
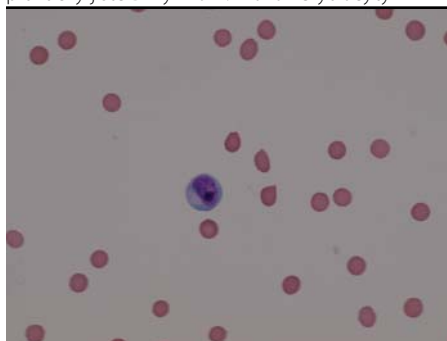
Tabulka 2. Kazuistika 1, 2. likvorologické vyšetření

Základní biochemie	CB: 0,80g/l. Glukóza: 3,04 mmol/l. Laktát: 1,45 mmol/l. Energetika: KEB: 29,41	
Cytologie	Kvantitativní: 2/1, erytrocyty: 105/1. Kvalitativní: lymfocytární oligocytóza s lymfo-plazmocytní a lipofagickou reakcí, atypické maligní buňky nepřítomny	
Permeabilita H-L bariéry	Zvýšená permeabilita H-L bariéry (Qalb 15,56 × 10 ⁻³)	
IEF	IgG: 3:0 (tj. 3 nekorespondující pásy v CSF, vzorec II), IgM: 2:0 (tj. 2 nekorespondující pásy v CSF, vzorec II), FLC kappa: 2:0 (tj. 2 nekorespondující pásy, vzorec II)	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Elevace haptoglobinu (6,48 mg/l), transferinu (35,4 mg/l) a orosomukoidu (11,2 mg/l)
	Beta-2-mikroglobulin	Hraniční elevace (2,03 mg/l)
	Cytokiny	Bez nálezu
Destrukční parametry	Elevace S100b (1,29 µg/l). NSE bez nálezu	
Ostatní vyšetření	Onkoneuronální a antigangliosidové protilátky bez nálezu	

Obrázek 1. V centru lymfomová buňka. Aktivované jádro a početné nukleoly**Obrázek 2.** Vpravo dva lymfomové elementy s aktivovanými jádery, vlevo lymfocyt a autolyzovaný element

populaci prokázat nepodařilo. Po konzultaci s neurochirurgy rovněž nebyla indikována mozková biopsie z důvodu obtížné přístupnosti lézí a s tím souvisejícím nadměrným operačním rizikem. Kontrolní MRI neprokázala výraznější změny ve srovnání s předchozím nálezem. V září 2008 byla zahájena chemoterapie: intratékální aplikace metotrexátu (5 ×) a podávány kortikoidy. Nebylo přistoupeno k radioterapii. Klinický obraz pacienta se v dalších týdnech výrazně zlepšil, přetrvává jen mírná nejistota při chůzi a parestezie DK. Na MRI je patrná zjevná regrese popisovaného nálezu.

V březnu 2009 byl proveden kontrolní odběr likvoru (tabulka 2). Ve vyšetřovaném vzorku byly stále přítomny zřejmě reaktivní serózně-zánětlivé změny, včetně mírné elevace beta-2-mikroglobu-

Obrázek 3. V centru dva lymfomové elementy s aktivovanými jádery**Obrázek 4.** Lymfomový element s výrazně aktivovaným nukleolem, bazofilii a perinukleárním projasněním – prakticky jistě B-Lymfom. V okolí erytrocyty

linu a intratékální oligoklonální syntézy IgG, IgM a FLC kappa dle IEF. Oproti minulému vyšetření však došlo ke zřetelnému ústupu zánětlivých změn, v cytologii bez průkazu maligních buněk. Onkoneuronální protilátky negativní.

Kazuistika 2

Žena, ročník 1936, od dubna 2007 léčena pro chronickou lymfatickou leukemii. V srpnu 2008 přijata na neurologickou kliniku pro několik měsíců progredující kognitivní deterioraci s extrapyramidovými, pyramidovými a zrakovými projevy v terénu chronické imunosuprese. V tomto kontextu byla vyslovena klinická suspekce na maligní infiltraci CNS při základním hematologickém onemocnění. MRI mozku prokázala známky atrofie s převahou temporálně.

Detailní likvorologické vyšetření (tabulka 3) prokazuje serózně-zánětlivý nálezu, vzhledem k průkazu intratékální syntézy specifických anti-boreliových protilátek bylo uzavřeno jako neuro-borelióza. Známky nádorové infiltrace CNS, vč. cytologického vyšetření, nebyly v likvoru prokázány.

Pacientka byla následně předána do péče infekční kliniky k další léčbě: podán cefotaxim 21 dní i. v. Při propuštění byl klinický stav výrazně zlepšen.

Diskuze

Kazuistika 1

Primární CNS lymfom je vzácným typem non-Hodgkinského lymfomu, který je přítomen pouze v CNS a jeho výskyt je udáván 1–3 % ze všech primárních mozkových tumorů (Chia-Chen Liu et Chun-Chieh Lin, 2009). Průměrný věk počátku nemoci je 53–57 let, přičemž u imunokompromitovaných pacientů se manifestuje v nižším věku, v průměru 31–35 let. Prezentovanému pacientovi bylo 53 let při manifestaci příznaků.

Diagnostika primárního CNS lymfomu:

- Zobrazovací vyšetření (MRI), nálezu však může být poměrně nespecifický.
- Biopsie. V 75 % případů se jedná o B lymfom. Nicméně ani negativní výsledek biopsie nemusí znamenat vyloučení onemocnění (Kopal et al., 2010).
- Vyšetření likvoru. Kvalitativní cytologie je poměrně senzitivní metoda k zachycení nádorových elementů (tabulka 4). Na základě morfologické klasifikace lze příp. diferencovat B-lymfom. Zároveň je však třeba si uvědomit obtížnost a úskalí CD typizace nádorových elementů, v případech s nízkou celulizací likvoru, kdy průtoková cytometrie nemusí nádorovou populaci zachytit (Kelbich et al., 2007).

V léčbě primárního lymfomu se uplatňuje kombinovaná chemoterapie a radioterapie (Morris et Abrey, 2009). Nejčastěji podávaným

Tabulka 3. Kazuistika 2, likvorologické vyšetření

Základní biochemie	CB: 3,81 g/l. Glukóza: 1,80 mmol/l. Laktát: nepožadován. Energetika: nezjištěna	
Cytologie	Kvantitativní: 80/1, erytrocyty: 176/1. Kvalitativní: lymfocytární pleiocytóza s plazmocytární a lipofagickou reakcí. Maligní elementy neprokázány	
Permeabilita H-L bariéry	Extrémně zvýšená permeabilita H-L bariéry (Qalb 60,5 × 10–3)	
IEF	IEF nepožadováno	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Neměřeny
	Beta-2-mikroglobulin	Výrazná elevace (10,3 mg/l)
	Cytokiny	Neměřeny
Destrukční parametry	Neměřeny	
Ostatní vyšetření	Antiboreliové protilátky	
	IgG v CSF: 207,10 U/ml, IgG v séru: 214,9 U/ml. AI: 0,9	
	IgM v CSF: 207,10 U/ml, IgM v séru: 0 U/ml. AI: 30 155	

Tabulka 4. Morfologická cytologická kritéria maligní transformace buněk**Vybraná kritéria malignity**

- 1) Polymorfie buněk
- 2) Polymorfie jader
- 3) Četná a aktivovaná jádérka
- 4) Obří buňky
- 5) Vícejaderné elementy
- 6) Značný objem jader oproti objemu cytoplazmy
- 7) Zvýšené tinkční vlastnosti
- 8) Časté mitózy
- 9) Atypicky se dělící elementy
- 10) Bazofilie cytoplazmy
- 11) Tvorba syncytií
- 12) Polychromazie

chemoterapeutikem je metotrexát. Efekt u primárního CNS mají také kortikosteroidy, a to díky svému antiedematóznímu a onkolytickému působení (Weller, 1999). Průměrná délka přežití je 30–60 měsíců (Kopal et al., 2010).

Kazuistika 2

U prezentované pacientky byla vzhledem k základnímu hematoonkologickému onemocnění vyslovena klinická suspekce na maligní infiltraci CNS. Nicméně cytologické vyšetření mozkomíšního moku neprokázalo výskyt nádorových elementů, naopak v likvorologickém obraze byly nalezeny „pouze“ serózně-zánětlivé změny, které spolu s výraznou pozitivitou antiboreliových protilátek stanovily konečnou diagnózu. Pacientka splňuje kritéria EFNS pro diagnózu neuroborreliózy (Mygland et al., 2010), včetně průkazu intratékální syntézy specifických antiboreliových protilátek (AI) pro třídu IgM. Pro laboratorní potvrzení neuroborreliózy je kromě průkazu i. t.

syntézy antiboreliových protilátek vyžadován i serózně zánětlivý likvorologický nálezn, který typicky představuje lymfocytární pleiocytóza se zvýšenou koncentrací celkové bílkoviny, danou převážně zánětlivě podmíněnou zvýšenou permeabilitou hemato-likvorové bariéry. Nicméně ani nevýrazná alterace základních parametrů, dokonce i normální buněčnost likvoru, nevylučuje neuroborreliózu, zejména její chronické formy. Proto je důležité i vyšetření imunologických humorálních parametrů v likvoru (proteinů akutní fáze, cytokinů a beta-2-mikroglobulinu) k odhalení zánětlivých změn a dále i izoelektrická fokuzace k zjištění intratékální oligoklonální syntézy imunoglobulinů (Adam et al., 2001, 2002, 2003; Sobek et al., 1998, 2002; Taborský et al., 2003).

Závěr

Z uvedených kazuistik vyplývá, jak velký diagnostický přínos v těchto případech představuje komplexní vyšetření likvoru. Jak bylo demonstrováno, nelze vždy zcela jednoznačně predikovat, které laboratorní parametry likvorologického vyšetření budou nakonec určující pro stanovení diagnózy. Naopak, analýza mozkomíšního moku se skládá z relativně širokého spektra vyšetření, která nám umožňují zjistit např. nádorové elementy nebo charakter zánětlivých změn, a následně pak navazující stanovení specifických protilátek či PCR i odhalit etiologické agens. Nutným předpokladem kvalitní likvorologické diagnostiky je však kromě kvality vlastního analytického procesu i fundovaná interpretace výsledků v rámci úzké spolupráce laboratoře a klinického pracoviště.

Literatura

1. Adam P. Cytologie likvoru. 1st ed. Pardubice, Stapro. Adam P, Taborsky L, Sobek O, Hildebrand T, Kelbich P, Prucha M, Hyánek J: Cerebrospinal Fluid. Advances in Clinical Chemistry 2001; 36: 1–62.
2. Adam P, Tábořský L, Sobek O, Kelbich P, Průcha M. Proteinnologie mozkomíšního moku. 1st ed. Praha, Medica News Publishers, 2002.
3. Adam P, Taborsky L, Sobek O, Kelbich P. Cytology of Cerebrospinal Fluid. Monografie, Medica News Publishers, 2003.
4. Chia-Chen Liu, Chun-Chieh Lin. Diagnosis of Primary CNS lymphoma. J Med Sci 2009; 29(3): 155–158.
5. Kelbich P, Adam P, Sobek O, Koudelková M, Procházka J, Hanuljaková E, Válková R, Tomašková M, Krušina M. Základní vyšetření likvoru v diagnostice postižení centrálního nervového systému. Neurol. praxi 2009; 10(5): 285–289.
6. Kelbich P, Koudelková M, Machová H, Tomašková M, Vachata P, Kotalíková P, Chmelíková V, Hanuljaková E. Význam urgentního vyšetření mozkomíšního moku pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. Klin. mikrobiol. Inf. lék. 2007; 12(1): 9–20.
7. Kopal A, Ehler E, Kerekes Z, Mrklovský M. Primární lymfom mozku. Neurol. praxi; 11(2): 129–132.
8. Koudelková M, Sobek O, Kelbich P, Adam P, Melezinková V, Veselá B, Hajduková L, Adam D. Vyšetření cytokinů v likvoru. Labor Aktuell 01/10. 14–17.
9. Morris PG, Abrey LE. Therapeutic challenges in primary CNS lymphoma. Lancet neurol 2009; 8: 58–592.
10. Mygland A, Ljøstat U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology 2010; 17: 8–16.
11. Sobek O, Adam P, Zeman D, Kelbich P, Tauberová A, Týl D. Likvorové parametry u pacientů s neuroborreliózou. Klin. Biochem. Metab. 6 (27), 1998; 4: 229–234.
12. Sobek O, Adam P, Tábořský L, Průcha M, Veselá B. Akutní a chronické formy neuroborreliózy – likvorová diferenciální diagnostika. Klinická biochemie a metabolismus, 10 (31), 2002; 1: 43–50.
13. Sobek O, Adam P, Kelbich P, Koudelková M, Doležil D, Kasík J, Hajduková L, Krušina M, Hybeřová M. Vyšetření likvoru – současné možnosti. Neurol. praxi 2009; 10(5): 280–284.
14. Taborsky L, Adam P, Sobek O, Dostal M, Dvorakova J, Dubská L. Levels of Apolipoprotein A-II in Cerebrospinal Fluid in Patients with Neuroborreliosis Are Associated with Lipophagocytosis. Folia Microbiologica 2003; 48(6): 849–850.
15. Weller M. Glucocorticoid Treatment of Primary CNS lymphoma. Journal of Neuro-oncology 999, 43(3): 237–239.
16. Zima T. Laboratorní diagnostika, Galén, 2002: 333.

Článek doručen redakci: 23. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2012

MUDr. Martina Koudelková

Laboratoř pro likvorologii
a neuroimunologii, Topelex s.r.o.
U Vojenské nemocnice 1200, 162 00 Praha 6
martina.koudelkova@volny.cz

