

Bílkoviny v mozkomíšním moku

Patologické změny proteinorachie

Z klinického hlediska má význam zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v mozkomíšním moku, tzv. **hyperproteinorachie**, která může být způsobena několika mechanismy:

- Při *poruše hematoikvorové bariéry* do likvoru patologicky proniká větší množství bílkovin. Při blokádě likvorových cest dochází pod překážkou k těžké poruše hematoencefalické bariéry a do moku pronikají bílkoviny z plazmy (albumin i vysokomolekulární fibrinogen).
- *Intratékální syntéza imunoglobulinů* při aktivaci imunitního systému.
- *Abnormální složení plazmatických bílkovin* se promítne do složení likvorových proteinů, např. monoklonální gamapatie se projeví přítomností stejných imunoglobulinů i v likvoru.
- *Zvýšení strukturálních proteinů* při poškození tkáně CNS.
- *Nádorová infiltrace* mozkových obalů.

Stanovení celkové bílkoviny v mozkomíšním moku se uplatňuje především jako rychle proveditelné vyšetření, které poskytuje základní informaci o stavu hematoikvorové bariéry.

Metody stanovení bílkoviny v mozkomíšním moku

- Jednou z doporučených metod pro kvantitativní stanovení celkové bílkoviny v mozkomíšním moku je *reakce s pyrogallolovou červení*.
- Orientačně lze kvalitativně zvýšené množství bílkoviny v mozkomíšním moku prokázat *Pandyho reakcí*, při níž jsou denaturovány globuliny a částečně i albumin vodným roztokem fenolu.

Referenční hodnoty

- Sp-Celková bílkovina (proteinorachie): **0,20-0,45 g/l**
- Pandyho reakce: **negativní** < 0,2 g/l proteinu

Albumin v mozkomíšním moku

Albumin v likvoru pochází vždy z krve, neboť v CNS se netvoří. Jeho syntéza probíhá v játrech a do mozkomíšního moku se dostává přestupem přes hematoikvorovou bariéru. Zastoupení albuminu tvoří asi 57 % celkové bílkoviny v CSF. Zvýšená koncentrace albuminu v likvoru je vždy známkou poruchy hematoikvorové bariéry.

Pro přesnější zhodnocení jejího stavu se používá tzv. **albuminový kvocient** Q_{alb} , který bere v úvahu koncentraci albuminu v mozkomíšním moku (Alb_{CSF}) a séru ($Alb_{sérum}$):

$$Q_{alb} = \frac{Alb_{CSF}}{Alb_{sérum}}$$

Albuminový kvocient se využívá

- K hodnocení míry postižení hematoikvorové bariéry;
- Pro výpočet intratékální syntézy imunoglobulinů.

Patologické hodnoty albuminového kvocientu

- Zvýšení Q_{alb} nacházíme u porušené hematoikvorové bariéry, s kterou se setkáváme u zánětlivých onemocnění CNS (meningitidy různého původu), roztroušené sklerózy nebo při obstrukci v likvorových cestách.

Metody stanovení albuminu

- Albumin se v CSF stanovuje citlivými imunochemickými metodami (imunoturbidimetrie, imunonefelometrie, ELISA).

Referenční hodnoty

- Sp-Albumin: **120-300 mg/l**
- Albuminový kvocient – Q_{alb} (je závislý na věku):

do 15 let: $\leq 5 \times 10^{-3}$

do 40 let: $\leq 6,5 \times 10^{-3}$

do 60 let: $\leq 8 \times 10^{-3}$

Imunoglobuliny v mozkomíšním moku

Imunoglobuliny v likvoru mohou pocházet buď z *krve*, nebo vznikají *intratékálně*. Intratékální syntéza protilátek probíhá v perivaskulárně uložených B-lymfocytech, které se diferencují v plazmocyty.

Patologické změny koncentrace imunoglobulinů

Zvýšení koncentrace imunoglobulinů v likvoru může být způsobeno:

- Poruchou hematolikvorové bariéry;
- Zvýšenou intratékální syntézou;
- Zvýšenou koncentrací imunoglobulinů v séru;
- Poruchou cirkulace likvoru.

Metody stanovení imunoglobulinů

Jednotlivé třídy imunoglobulinů se stanovují citlivějšími imunochemickými metodami jako je imunoturbidimetrie, imunonefelometrie a ELISA.

Referenční hodnoty:

- Koncentrace imunoglobulinů v mozkomíšním moku:

Sp-IgG: **12,0-40,0 mg/l**

Sp-IgM: **0,2-1,2 mg/l**

Sp-IgA: **0,2-2,1 mg/l**

Průkaz intratékální tvorby imunoglobulinů

Pouhé stanovení koncentrace imunoglobulinů v likvoru je nedostačující, neboť pro diferenciálně diagnostické účely je zapotřebí odlišit intratékální nebo krevní původ imunoglobulinů. K tomu se používá výpočet různých indexů, rovnic či hodnocení pomocí grafů.

Imunoglobulinový index

- Orientační informaci nám poskytne *imunoglobulinový index*. Hodnotí imunoglobuliny a albumin v séru a v likvoru. Pro jeho výpočet je zapotřebí v likvoru a současně v séru stanovit koncentrace obou analytů. Vypočítá se na základě kvocientu příslušného imunoglobulinu (IgG, IgA, IgM) a albuminového kvocientu.

$$IgG_{index} = \frac{Q_{IgG}}{Q_{alb}}$$

$$IgG_{index} = \frac{IgG_{CSF} / IgG_{sérum}}{Alb_{CSF} / Alb_{sérum}}$$

Referenční hodnoty

- Imunoglobulinový index IgG:

IgG index: < **0,5** nesvědčí pro intratékální syntézu IgG

IgG index: **0,5-0,75** nevylučuje intratékální syntézu IgG

IgG index: > **0,75** svědčí pro intratékální syntézu IgG

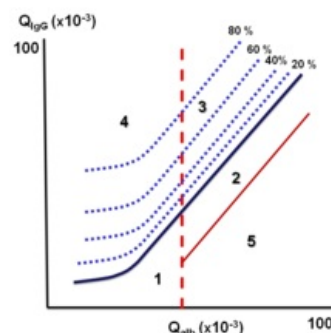
Reiberův diagram

Reiberův diagram umožňuje rychlý průkaz intratékální syntézy imunoglobulinů. Vynášejí se do něho vypočítané hodnoty Q_{Alb} a Q_{IgG} . Podle umístění vynesené hodnoty v grafu lze určit původ imunoglobulinů a poruchu hematolikvorové bariéry.

Hodnocení

Reiberův diagram (obr. 3) je rozdělen do **5 oblastí**, které vymezují nálezy:

- **Oblast 1** – normální nález;
- **Oblast 2** – izolovanou poruchu hematolikvorové bariéry bez lokální syntézy Ig oblast 2;
- **Oblast 3** – poruchu hematolikvorové bariéry společně s intratékální syntézou Ig oblast 3;
- **Oblast 4** – izolovaná intratékální syntéza Ig bez poruchy hematolikvorové bariéry;
- **Oblast 5** – oblast analytických chyb.



Obr. 3: Reiberův diagram

Hranice mezi lokální syntézou imunoglobulinů a jejich pasivním přestupem je znázorněna modrou čarou. Hodnoty nad touto linií znamenají intratékální syntézu a rozsah je vyznačen přerušovanou čarou a vyjádřen v procentech. Vertikální přerušovaná čára odděluje normální a porušenou hematolickvorovou bariéru.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Reiberův diagram.*

Oligoklonální imunoglobuliny v mozkomíšním moku

Nejcitlivější metodou pro průkaz intratékální syntézy protilátek je stanovení oligoklonálních imunoglobulinů metodou izoelektrické fokusace s následným barvením nebo imunofixací nebo imunoblottem. Fyziologicky mají imunoglobuliny v séru i mozkomíšním moku polyklonální charakter a vyjadřují heterogenitu individuálních protilátek produkovaných jako odpověď na nejrůznější antigeny, s nimiž se jedinec setkal.

Předpokládá se, že do CNS vstupuje pouze omezený počet B-lymfocytů, které se po aktivaci antigenem (např. určitým mikroorganismem nebo autoantigenem) diferencují v plazmatické buňky secernující protilátky. Intratékálně produkované protilátky se vyznačují pouze omezenou (oligoklonální) heterogenitou, což se při izoelektrické fokusaci projeví jako izolované proužky, které nejsou patrné při analýze séra. Z toho vyplývá nutnost provádět současně analýzu imunoglobulinů likvoru i séra. Srovnává se přítomnost či nepřítomnost identických pruhů IgG v séru a moku; počet a lokalizace proužků nemá diferenciálně diagnostický význam.

Hodnocení:

Popisuje se **pět různých typů** izoelektroforegramů (obr. 4):

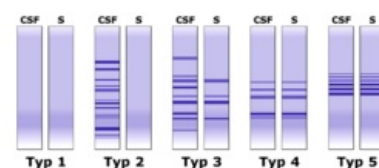
Typ 1 – v séru i v moku pouze polyklonální IgG – normální nález;

Typ 2 – oligoklonální proužky pouze v likvoru – lokální syntéza IgG (např. u roztroušené sklerózy);

Typ 3 – oligoklonální proužky v likvoru a další oligoklonální proužky v likvoru i v séru – lokální syntéza IgG a produkce protilátek v organismu (např. chronická infekce CNS, roztroušená skleróza);

Typ 4 – identické oligoklonální proužky v séru i moku (tzv. „zrcadlový“ obraz proužků v séru a v likvoru – dochází k průniku protilátek z krve do likvoru) – systémová imunitní aktivace bez lokální syntézy IgG v CNS;

Typ 5 – identické monoklonální proužky v séru i moku v krátkém úseku pH gradientu, jde o přítomnost monoklonálního paraproteinu v likvoru sérového původu (myelom, monoklonální gamapatie) – paraproteinový obraz.



Obr. 4: Základní typy izoelektroforegramů mozkomíšního moku

Odkazy

Související články

- Mozkomíšní mok
- Biochemické vyšetření mozkomíšního moku
- Spektrofotometrie mozkomíšního moku
- Cytologické vyšetření mozkomíšního moku
- Likvorové syndromy

Externí odkazy

- ADAM, P, C. ANDRÝS a B FRIEDECKÝ, et al. *Doporučení České společnosti klinické biochemie a České společnosti alergologie a klinické imunologie – Vyšetřování mozkomíšního moku* [online]. ©2005. Poslední revize 2005, [cit. 8. 9. 2009]. <<http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--vysetrovani-mozkomisniho-moku>>.
- FIALOVÁ, L. a M VEJRAŽKA. *Základní vyšetření mozkomíšního moku* [online]. ©2005. Poslední revize 2008, [cit. 8. 9. 2009]. <<https://el.lf1.cuni.cz>>.

Použitá literatura

- ADAM, P, et al. *Cytologie mozkomíšního moku (CD-ROM)*. 1. vydání. Praha : SEKK, 2000.
- AMBLER, Z, J BEDNAŘÍK a E RŮŽIČKA. *Klinická neurologie – část obecná*. 1. vydání. Praha : Triton, 2004. ISBN 80-7254-556-6.
- GLOSOVÁ, L. *Cytologický atlas mozkomíšního moku*. 1. vydání. Praha : Galén, 1998. ISBN 80-85824-70-1.
- KALA, M. a J MAREŠ. *Lumbální punkce a mozkomíšní mok*. 1. vydání. Praha : Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-568-0.

- MASOPUST, J. *Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření I. a II. část.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-650-3.
- NEVŠÍMALOVÁ, S, E RŮŽIČKA a J TICHÝ, et al. *Neurologie.* 1. vydání. Praha : Galén, 2005. ISBN 80-7262-160-2.
- SCHNEIDERKA, Petr, et al. *Kapitoly z klinické biochemie.* 2. vydání. Praha : Karolinum, 2004. ISBN 80-246-0678-X.
- RACEK, J, et al. *Klinická biochemie.* První vydání. Praha : Galén – Karolinum, 1999. ISBN 80-7262-023-1.
- ŠTERN, P, et al. *Obecná a klinická biochemie pro bakalářské obory studia.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 2005. ISBN 978-80-246-1025-2.
- ZIMA, T, et al. *Laboratorní diagnostika.* 1. vydání. Praha : Galén – Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-201-3.