

Interdisciplinární spolupráce v diagnostice mozkomíšního moku pohledem kazuistik

L.Ceprová^{1,2}, O.Sobek¹

¹ Laboratoř pro likvorologii, neuroimunologii, patologii a speciální diagnostiku, Topelex s.r.o. Praha

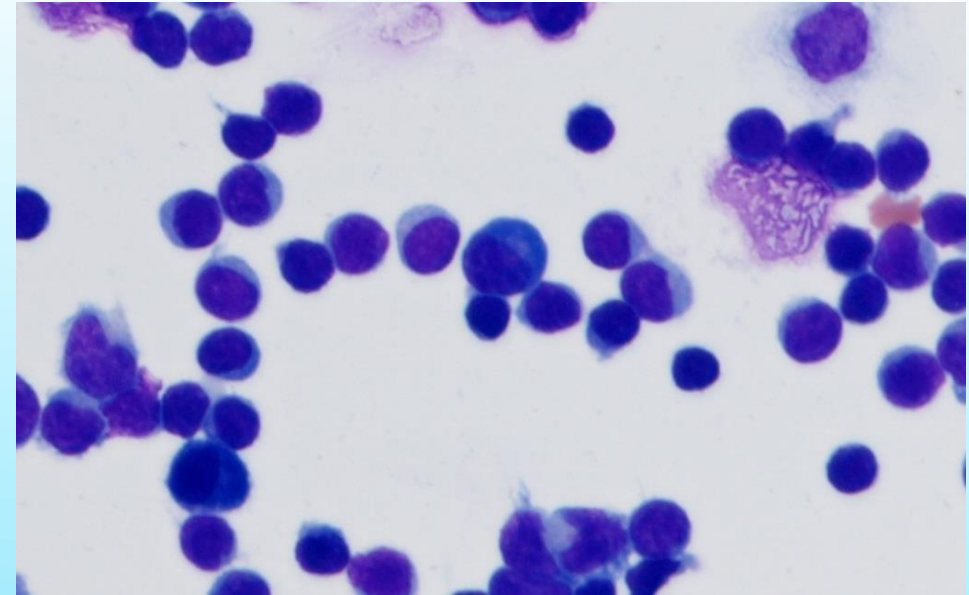
² Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

1. SÉRONEGATIVNÍ... ŽENA 78 LET

- ▶ OA: arteriální hypertenze, DM 2.typu, hyperlipidémie, glaukom, operace: 0, úrazy: 0
- ▶ FA: Siofor, Betaloc, Prestarium neo combi, Trombex, Lusopress, Xalacom gtt
- ▶ Abusus: 3 cigarety denně, alkohol příležitostně
- ▶ NO: náhle vzniklá proximální slabost LDK, bolest v kříži, klíště 0, EM 0
- ▶ Obj: chabá kořenová paréza LDK
- ▶ Vyšetření: CT LSp + pánve bpn, rtg kyčlí coxartrosa I.st, **sérum borélie negat**

LIKVOR

- ▶ Elementy **181**/ul
- ▶ Lymfocytární pleiocytóza s plazmocytní reakcí
- ▶ CB **1.34** g/, laktát **3.34** mmol/l, KEB **21.3**



IEF IgG, IgA, IgM, FLC
kappa a lambda
vzorec II.

Proteiny akutní fáze
zvýšeny

Paraneoplastické
autoprotilátky (anti Hu,
Ri, Yo, PNMA2-Ma2/Ta
a amphiphysin) -
negativní

KME, syfilis, herpetické
viry
negativní

Destrukční markery
(S100b, NSE)
v normě

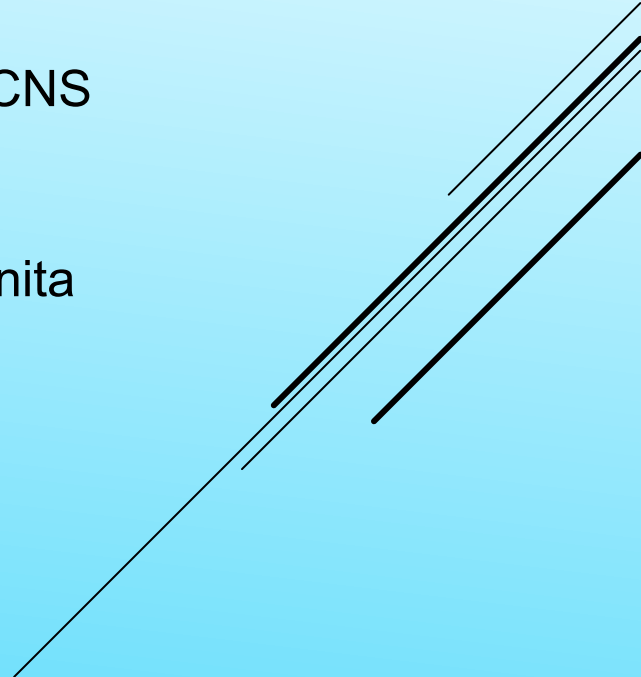
BORÉLIE

- ▶ Likvor: IgG Elisa **226.888** U/ml (0-8), IgM Elisa **28.444** U/ml (0-8)
- ▶ Konfirmace WB pozitivní
- ▶ Antibody index pro IgG **21.21** (0-1.5), pro IgM **5.28** (0-1.5)
- ▶ Sérum: IgG a IgM Elisa – negativní
- ▶ **v CSF obraz serózního zánětu boreliové etiologie**
- ▶ **Dg. „Séronegativní neuroborelióza“**


DALŠÍ PRŮBĚH

- ▶ 2 týdny i.v. cefalosporiny 3.generace, rehabilitace, úprava ad integrum

Absence antiboreliových protilátek v séru:

- ▶ Závisí na délce trvání symptomů / respektive imunitní stimulace v séru a CNS
 - ▶ EM - primární sérová protilátková odpověď
 - ▶ Předcházející antimikrobiální, imunosupresivní terapie či kortikoidy, malignita
 - ▶ Transneuronální přenos (z kůže)
- 

2. DOSUD ZDRAVÝ... MUŽ 40 LET

- ▶ OA: migrény
 - ▶ FA: 0
 - ▶ Abusus: kuřák
 - ▶ NO: přiveden partnerem pro 4 týdny trvající poruchu paměti, orientace a vyjadřování
 - ▶ Obj: expresivní fatická porucha, bez lateralizace
- 

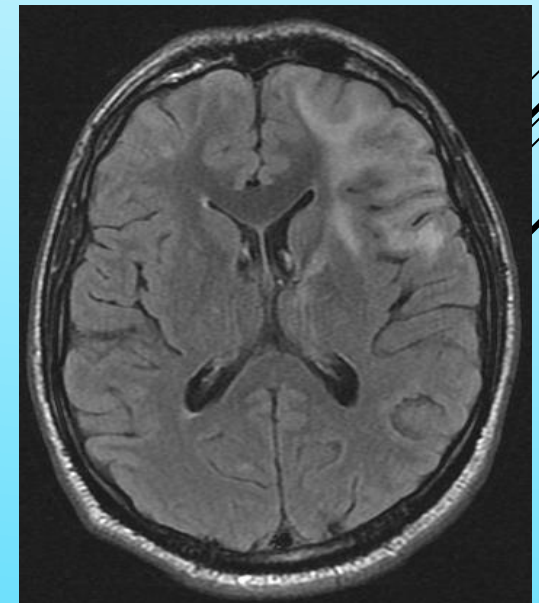
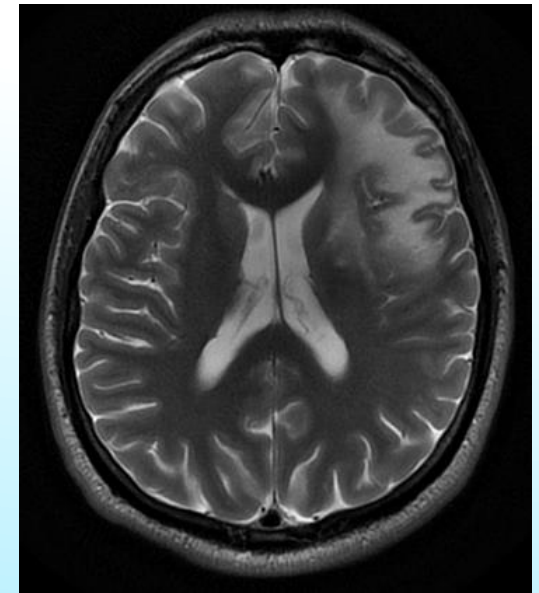
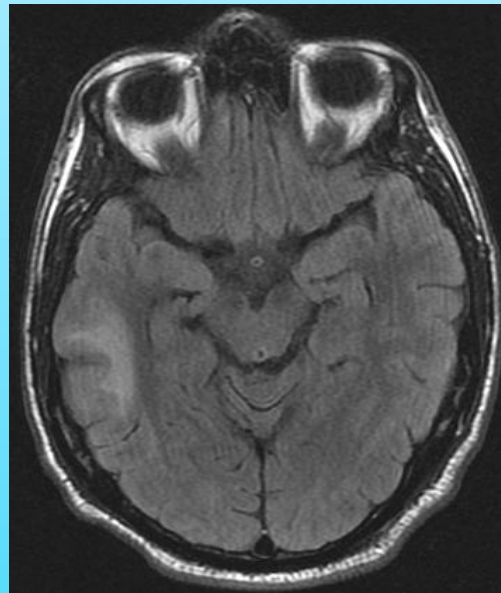
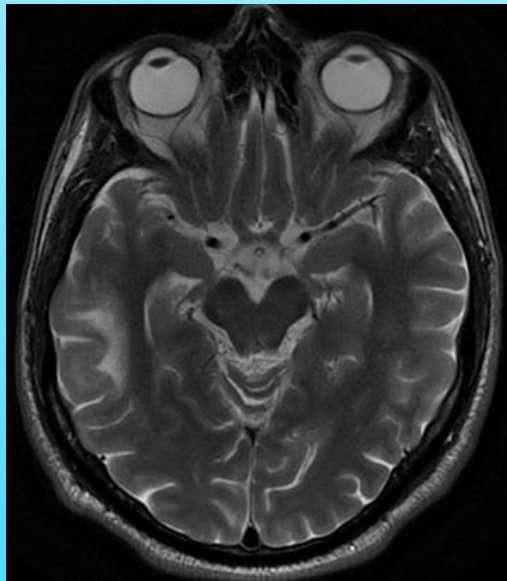
CT MOZKU

- ▶ Multifokální hypodenzity bílé hmoty supratentoriálně



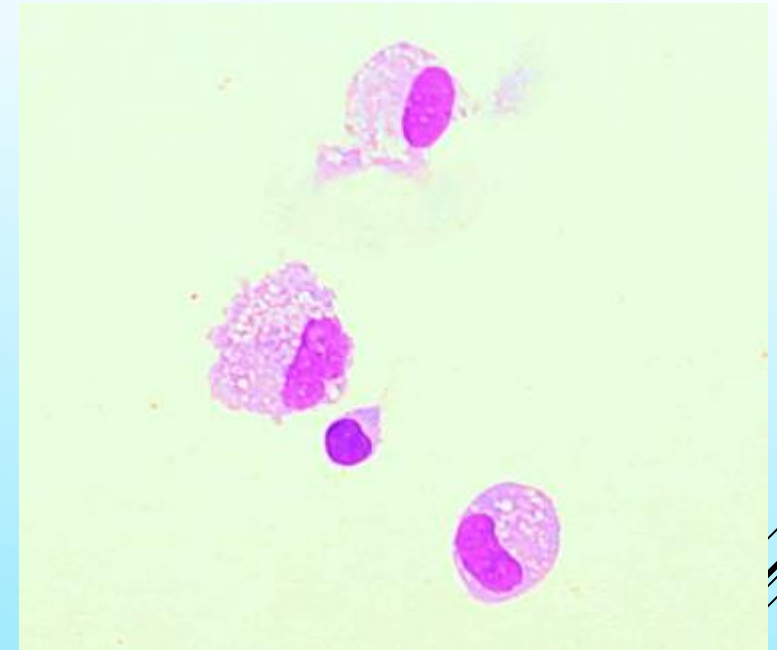
MR MOZKU

- ▶ Multifokální postižení mozku supratentoriálně různého stáří
- ▶ Subkortikálně, hluboká bílá hmota F vlevo, capsula interna, capsula externa vlevo, T vpravo, F vpravo, P vlevo
- ▶ Bez patologického sycení k.l., bez restrikce difuze
- ▶ V dif.dg. ADEM x PML x HIV encefalopatie



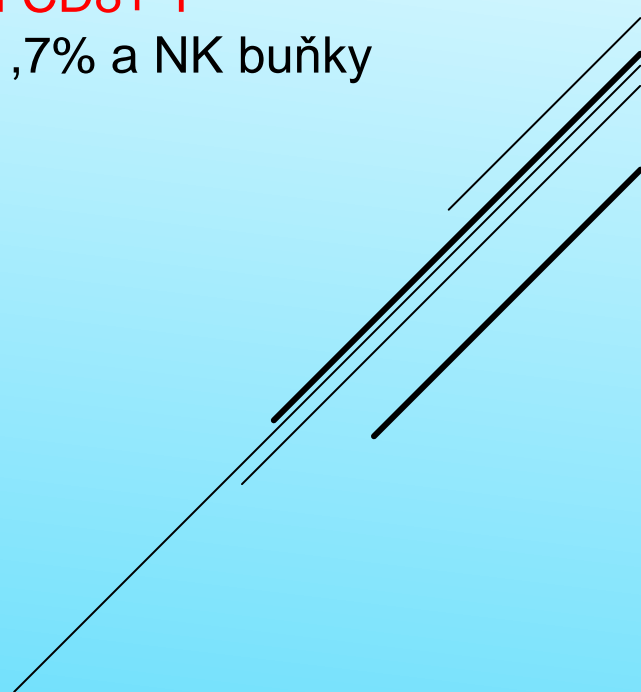
LIKVOR

- ▶ Elementy 1/ul
- ▶ Jednoznačná převaha monocytů, některé s výraznější cytoplazmatickou vakuolizací až charakteru lipofágů, lymfocyty klidové
Re: monocytární oligocytóza s lipofagickou reakcí, známky tkáňové léze.
- ▶ CB 0.82 g/l, laktát 2.25 mmol/l, KEB norm
- ▶ Proteinocytologická disociace



Průtoková cytometrie	
CD45+ Lymfocyty	92.7%
CD3+ T lymfocyty	90.1%
CD3+CD4+ Th	3.2%
CD3+CD8+ Tc	76.7%
IRI CD4/CD8	0.04 Index
CD19+ B-lymfocyty	1.7%
CD3-CD16+CD56+ NK	5.2%

V málo buněčném likvoru bylo zachyceno celkem 1651 lymfocytů, které tvoří cca 92,7% všech změřených CD45+ leukocytů. Převažuje jasná populace CD3+ T-lymfocytů, která tvoří cca 90,1% lymfocytů. Z toho cca 3,2% jsou CD4+ Th-lymfocyty a cca 76,7% CD8+ Tc-lymfocyty. Imunoregulační index (IRI=0,04) je výrazně snížený - patrná je **naprostá převaha cytotoxických CD8+ T-lymfocytů**. CD19+ B-lymfocyty tvoří cca 1,7% a NK buňky cca 5,2% lymfocytů.



Zánětlivé markery		
Interleukin 6	6.71 pg/ml	(<7.9)
Interleukin 8	104 pg/ml	(<91)
Interleukin 10	5 pg/ml	(<5.4)
CXCL13	3.53 pg/ml	(<20)
Beta2mikroglobulin	4.24 mg/l	(0.7-2.0)
Orosomukoid	12.5 mg/l	(2.5-4.5)

Destrukční markery		
S100	0.704 ug/l	0.304-1.600
NSE	16.02 ug/l	(3.5-22.9)

IEF IgG, IgA, IgM,
FLC kappa a
lambda
negativní

Autoprotilátky
anti AQP4, anti
MOG, anti MBP
negativní


PCR **pozitivní**
DNA JCV
Kvantifikace JCV v
CSF: 12.3 IU/ml

HIV pozitivní

- ▶ Kombinovaná antiretrovirová terapie, antimykotická terapie (soor dutiny ústní), profylakticky azithromycin
- ▶ Bez efektu, další pokles CD4+ T lymfocytů
- ▶ Těžký klinický stav nadále, kognitivní deficit, pravostranná hemiparéza, chůze v chodítku, odkázán na pomoc rodiny.

▶ **Dg: Progresivní multifokální leukoencefalopatie**
Syndrom akutní infekce HIV, primozáchyt ve
stadiu AIDS

PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE

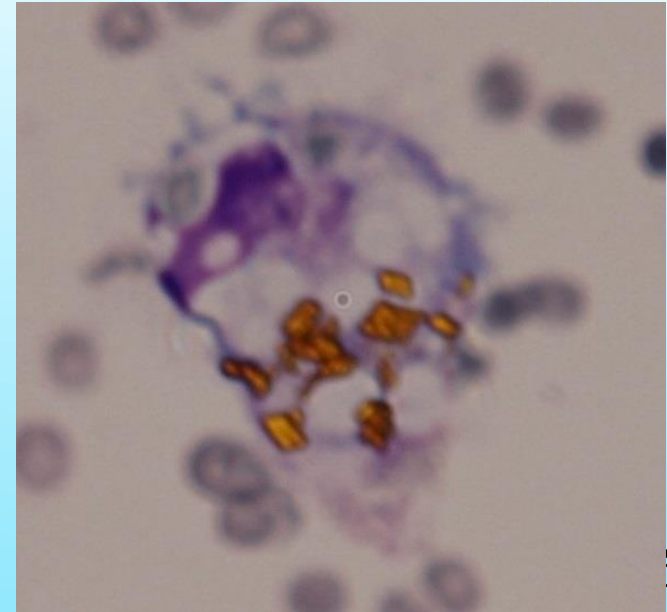
- ▶ Ložiskové postižení bílé hmoty mozku vyvolané polyomavirovou infekcí (P, O, F, T laloky)
 - ▶ Postihuje pacienty s HIV infekcí, hematologickými malignitami, na biologické léčbě (natalizumab, rituximab a efalizumab)
 - ▶ Výskyt 4.4/100 000 obyvatel/rok
 - ▶ Dg: MR + detekce DNA JC viru v likvoru
 - ▶ JC virus – 80% promořenost, nakazí v dětství
 - ▶ Pokles CD4+ pod 200 (100) bb/ul → aktivace viru → migrace viru do CNS → genetická změna → množení v mozkové tkáni
 - ▶ Prognóza infaustní
- 

3. KRVÁCENÍ... ŽENA 19 LET

- ▶ OA: 3x výsev exantému DKK v posledním roce, 1x nejasný otok kotníku - po týdnu odezněl
- ▶ FA: HAK
- ▶ Abusus: alkohol příležitostně, žvýkací tabák
- ▶ NO: akutní bolesti hlavy, porucha řeči. Předcházel alkoholový exces a dehydratace.
- ▶ Obj: pomalé PM tempo, expresivní afázie, periorální dyskinézy, mydriatické zornice, celková hypotonie, bez lateralizace
- ▶ Toxikologie negativní, **PCR Sars Cov2 – pozitivní**
- ▶ CT mozku a CT angio – negativní

LIKVOR

- ▶ Cyto: 7el/ul, ery 6357/ul
- ▶ Na pozadí masivní krevní příměsi převažují lymfocyty, ojedinělá aktivace. Ojedinělý nález extracelulárně uloženého **krystalu hematoidinu**
- ▶ Biochemie: CB **0.52** g/l, laktát + KEB norm
- ▶ Spektrofotometrie: hraniční pro bilirubin **0.026** (norma < než 0.02)



Zánětlivé markery		
Interleukin 1	16.8 pg/ml	(<5.4)
Interleukin 6	420 pg/ml	(<7.9)
Interleukin 8	6114 pg/ml	(<91)
Interleukin 10	10.0 pg/ml	(<5.4)
CXCI13	0.56 pg/ml	(<20)
Beta2mikroglobulin	0.81 mg/l	(0.7-2.0)
Orosomukoid	6.15 mg/l	(2.5-4.5)

Destrukční markery		
S100	0.852 ug/l	0.304-1.600
NSE	34.27 ug/l	(3.5-22.9)

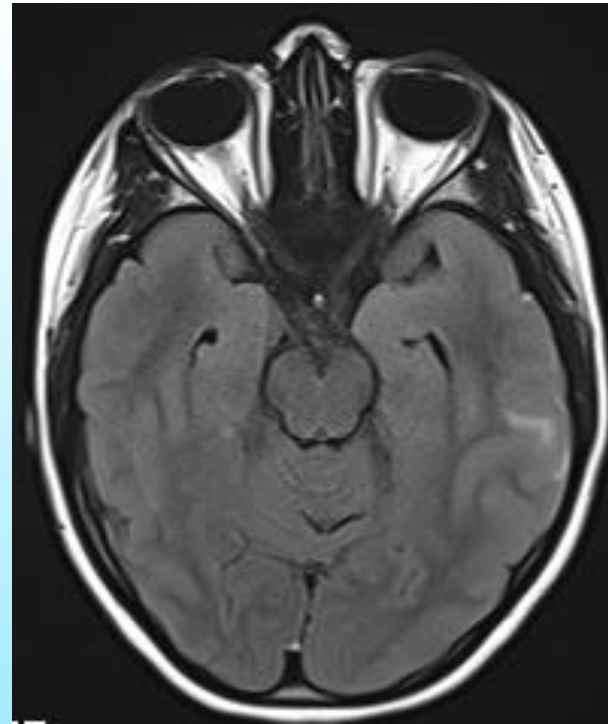
IEF IgG, IgA, IgM,
FLC kappa a lambda
negativní

Autoprotilátky: anti
NMDAR, AMPAR1/2,
GABABR, VGKC
(caspr2, LGI1), DPPX
negativní

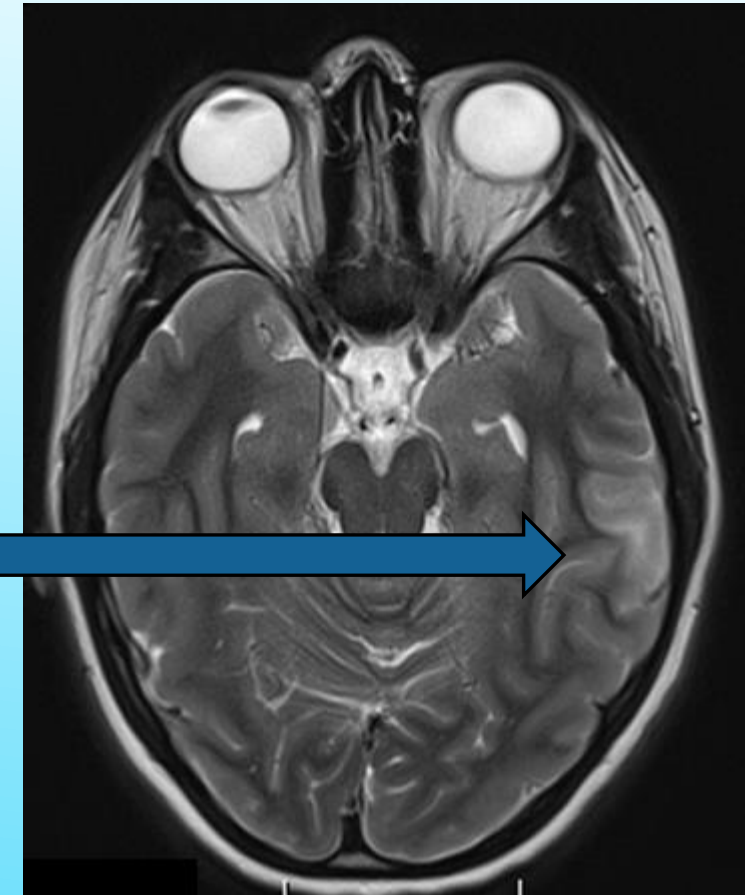
Serologie
borélie, KME
negativní

PCR HSV1+2, VZV,
borélie, meningitický
panel I.
negativní

MR MOZKU:



- ▶ MR mozku: signálové změny T vlevo - venózní infarzace při trombóze kortikální žíly
- ▶ EEG: periodické lateralizované výboje (PDs) vlevo s max T

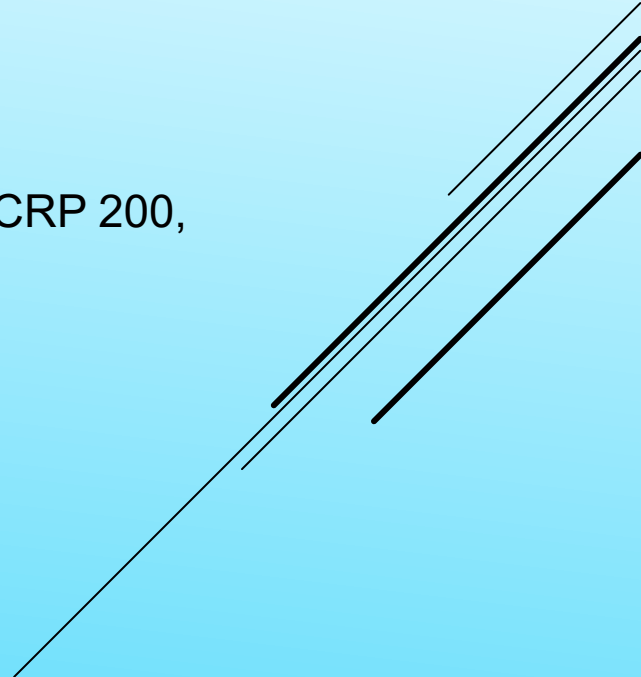


DALŠÍ PRŮBĚH

- ▶ Antiepileptická terapie levetiracetamem
- ▶ Do 2.dne úprava klinického stavu, cefalea
- ▶ Antikoagulační terapie DOAC dabigatran
- ▶ Trombofilní mutace negativní

- ▶ **Dg: Proběhlý fokální epileptický záchvat při venózní infarzáci T vlevo při trombóze povrchové kortikální žíly, COVID+, alkoholový exces, HAK**

4. SPORTEM KU... MUŽ 60 LET

- ▶ OA: Ca prostaty s generalizací do skeletu
 - st.p. CHT a následné biologické terapii 9/2021
 - aktuálně hormonální terapie
 - ▶ NO: enormní fyzický výkon, 3.4. průjem, alterace celkového stavu, horečky 40st, CRP 200, Biseptol empiricky na IMC
 - ▶ 9.4. nemocnice – dg.: Oboustranná intersticiální pneumonie, trvá septický stav
 - ▶ od 11.4. ATB Meropenem
 - ▶ 13.4. pro progresi poruchy vědomí OTI, UPV, komplexní ARO péče
- 

LIKVOR – 13.4.

- ▶ Elementy: **1147/3**, převaha PMN, aktivace i v lymfocytární řadě, lipofágy
- ▶ Základní biochemie: CB **1.814** g/l, laktát **4.32** mmol/l, KEB **16.4**

Zánětlivé markery

Interleukin 6	> 1000 pg/ml	(<7.9)
Interleukin 8	471 pg/ml	(<91)
Interleukin 10	27.3 pg/ml	(<5.4)

Destrukční markery

S100 csf	0.464 ug/l	0.304-1.600	S100 sérum	0.888 ug/l	(<0.105)
NSE csf	4.82 ug/l	(3.5-22.9)			

Serologie:
borélie, KME, lues
negativní

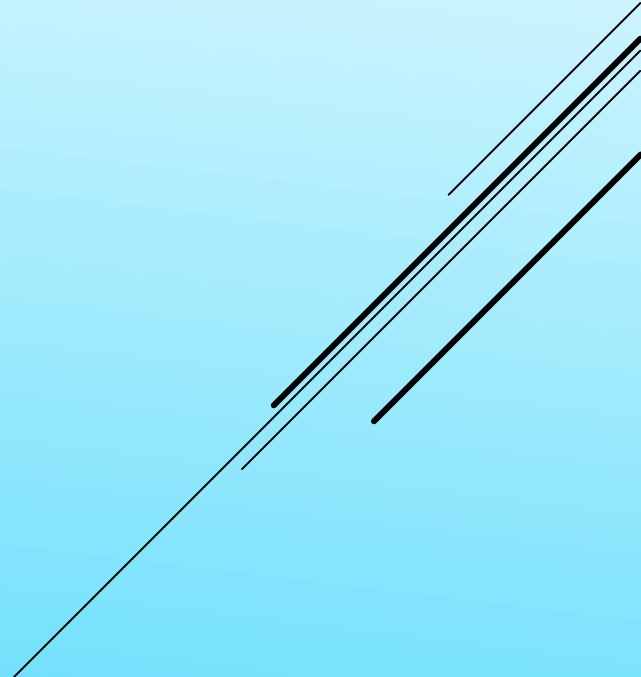
PCR HSV1+2, VZV,
HHV6+7, borélie,
enteroviry, meningitický
panel I+II, Listeria
negativní

PCR mykotický panel –
Aspergillus spp.
pozitivní

HK, BAL, moč
negativní
kultivace CSF
neposlána

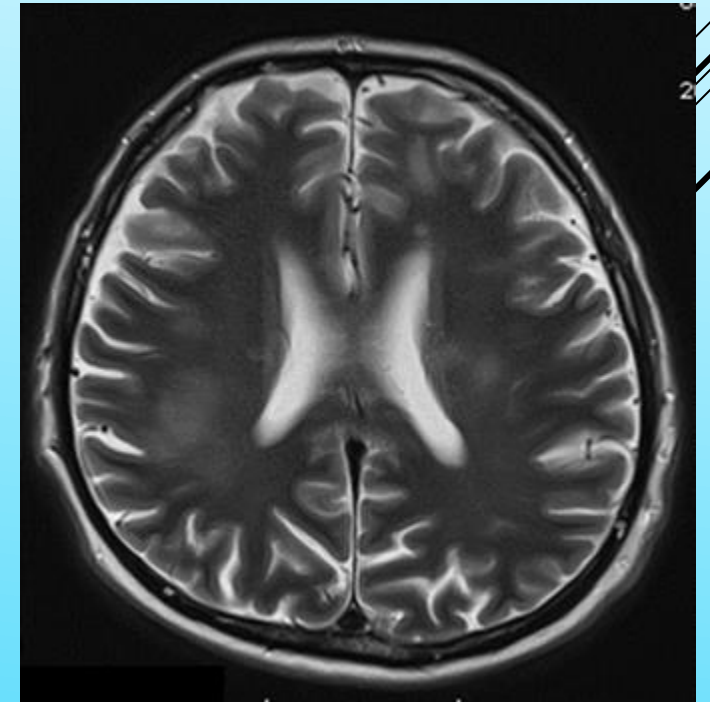
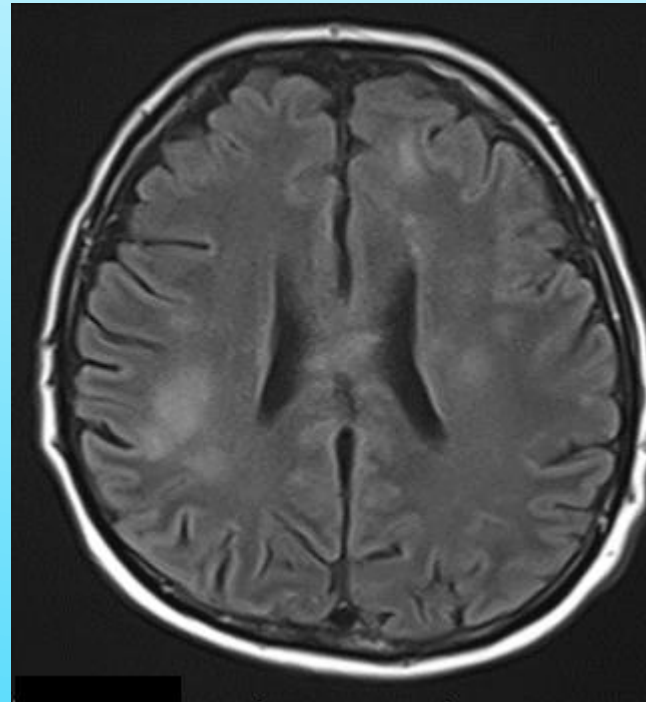
MIKROBIOLOGIE:

- ▶ 20.4. PCR pandetekce likvoru negativní (odběr po zahájení terapie)
 - ▶ Mykologie SZÚ – **úlomky septovaného vlákna**
 - ▶ Aspergilový i kryptokoký antigen – krev i CSF negativní, glukon 0

 - ▶ Antimikrobiální terapie:
 - ▶ 5.4. – 11.4. empiricky na IMC Biseptol
 - ▶ Od 11.4. Meropenem na neznámé agens
 - ▶ Od 14.4. antimykotikum Vorikonazol 200mg po 12 hodinách
- 

MR MOZKU

- ▶ 20.4. splývající hyperintenzní ložiska v T2 obraze v bílé hmotě supra i infratentoriálně. Sycení měkkých plen – obraz leptomeningitis. Abscesy nezjištěny. **Oboustranná mastoiditis.**
- ▶ 28.4. bez sycení plen, regrese T2 lézí

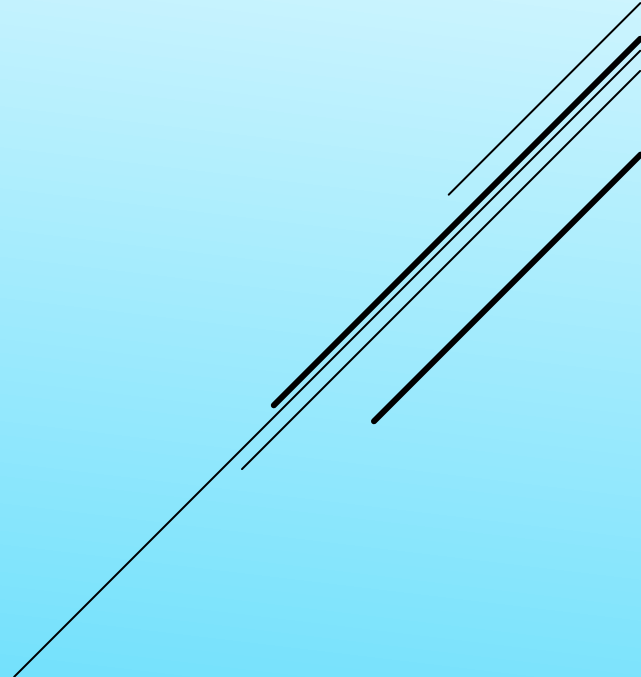


DALŠÍ PRŮBĚH

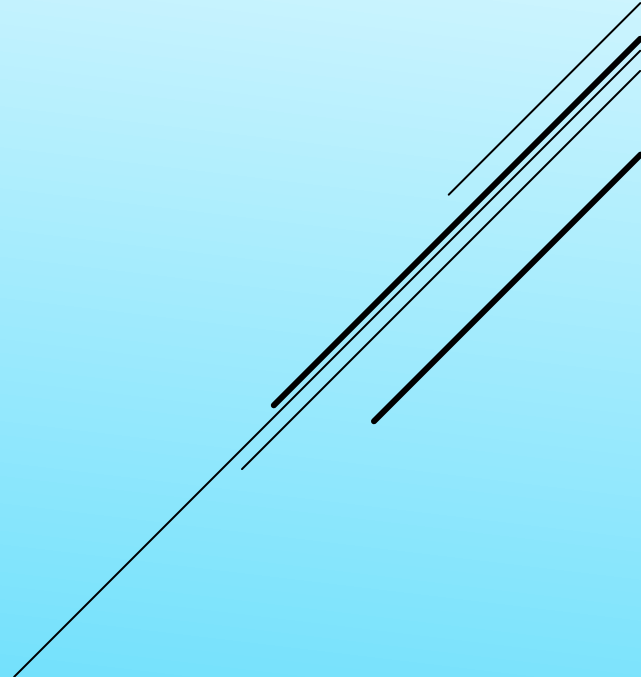
- ▶ Postupně zlepšení stavu, dekanylován, obnoven p.o. příjem
- ▶ 5.5. přeložen na rehabilitaci, subfebrilní až febrilní, leukoscintigrafie negativní
- ▶ v.s. nežádoucí účinek Vorikonazolu – switch na isovukonazon

- ▶ **Dg. Invazivní aspergilóza:**
 - leptomeningitida, encefalitida
 - intersticiální pneumonie bilat
 - zdroj oboustranná mastoiditis a maxilární sinusitis

5. DĚLOHA...ŽENA 58 LET

- ▶ OA: DM 2.typu na PAD, arteriální hypertenze, obezita, hypothyreóza
 - ▶ FA: Metformin 850 1-0-1, Orcal 5mg 1-0-0, Atoris 20mg 0-0-1, Detralex 1-0-0, Gliclazid 30 1-0-0, Euthyrox 150 1-0-0, Vessel Due 1-0-0
 - ▶ GA: 2 děti, 1x UPT, poslední kontrola 2019
 - ▶ Abusus: nekuřák, alkohol příležitostně
- 

NYNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ

- ▶ přijata 12.7. pro kvalitatitní poruchu vědomí, zmatenost, agitovanost
 - ▶ Febrílie 39.3, generalizovaný epileptický záchvat
 - ▶ CT mozku + CT angiografie s normálním nálezem
 - ▶ MR mozku v normě
 - ▶ Předchorobí: v posledním půl roce zapomínala, změny nálad
- 

LIKVOR

- ▶ Elementy **11**/ul
- ▶ Převaha neutrofilních granulocytů. Aktivace v lymfocytární řadě pouze místy. V monocytární řadě zvýšená vakuolizace v cytoplazmě, bez specifického substrátu fagocytózy.
RE: Granulocytární mírná pleiocytóza – v dif.dg. počínající fáze serózního zánětu x nespecifická reakce na tkáňovou lézi
- ▶ CB **1.14** g/l, glu **12.37** mmol/l (v séru 25), laktát **6.21** mmol/l, KEB 28.96

II 6 >1000 pg/ml
II 8 > 7500 pg/ml

Destrukční markery
S100b: **1,73** ug/l
NSE: **34,81** ug/l
zvýšeny

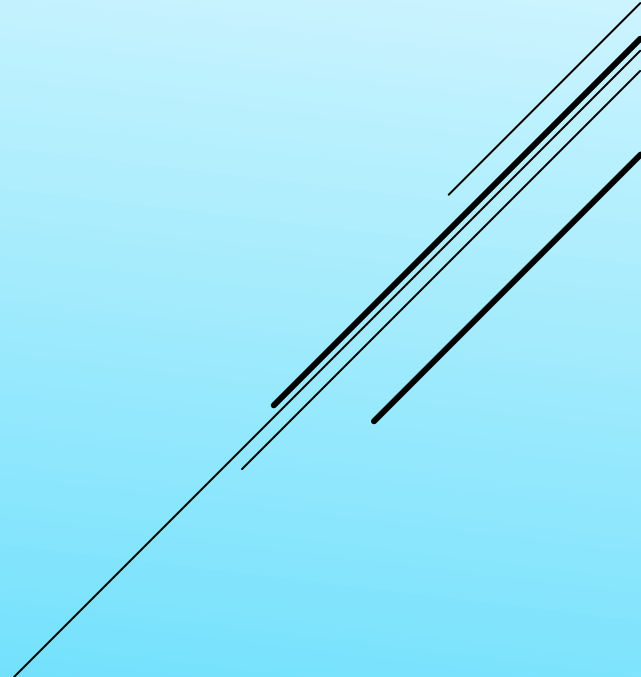
Neurální autoprotiátky
anti GAD likvor i sérum
metodou IIF **pozitivní**
Elisa sérum **> 2000 IU/ml**

KME, syfilis,
herpetické viry,
borélie, enteroviry,
listérie, meningo I+II
negativní

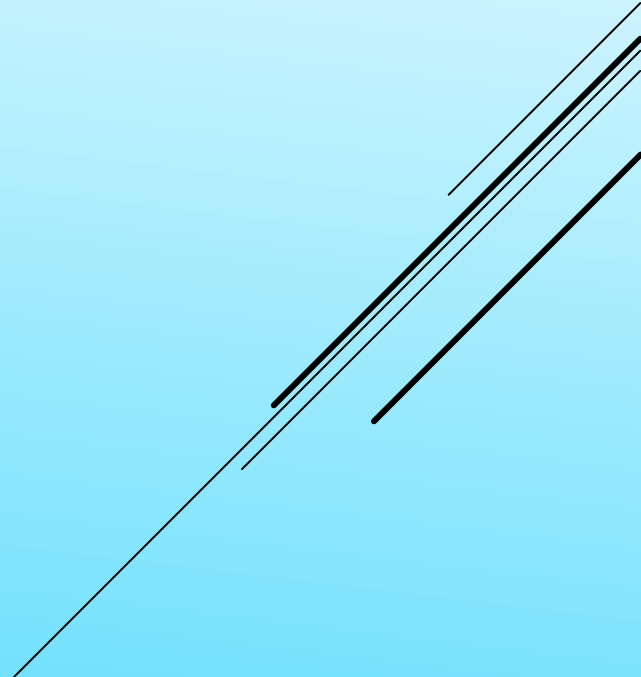
IEF IgG, IgA, IgM
vzorec I.

▶ Dg. Autoimunitní anti GAD encefalitis

- ▶ Protilátky proti glutamát dekarboxyláze (intracelulárním antigenům)
- ▶ Vysoké titry v séru v řádu tisíců / nízké titry u diabetiků 1.typu
- ▶ Protilátky proti GAD jsou nepoměrně častěji než s LE sdruženy s mozečkovou ataxií s pozdním nástupem a se Stiff-Person sy
- ▶ Ženy mladého věku
- ▶ Typický obraz limbické encefalitidy (epileptické záchvaty, subakutní porucha paměti, psychiatrické příznaky)
- ▶ Epilepsie temporálního laloku
- ▶ Častěji neparaneoplastická
- ▶ Paraneoplastická: sdružena s tumory - SCLC, NSCLC, Ca pankreatu, Ca colon, Ca thymu

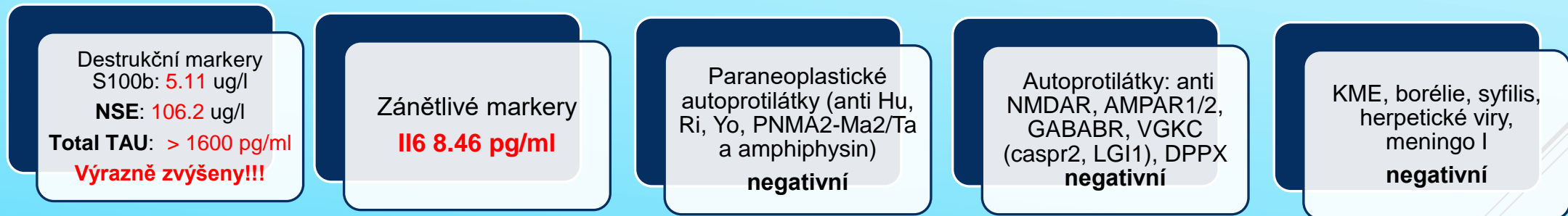
- ▶ Terapie: kortikosteroidy Solu-medrol v celkové dávce 5g
 - ▶ PET CT: hypermetabolismus glukózy v lumen dělohy
 - ▶ Hysteroskopie: endometroidní karcinom těla dělohy s ložiskovou skvamózní diferenciací - pT1b pN0 (4) cM0
 - ▶ Indikována hysterektomie s ovarektomií
 - ▶ Adjuvantní brachyradioterapie
- 

6. ŠÍLENÝ...MUŽ 58 LET

- ▶ OA: v předškolním věku spála, jinak zdravý
 - ▶ FA: 0
 - ▶ Abusus: nekuřák, alkohol příležitostně
 - ▶ NO: 3 týdny progredující kognitivní deficit (MMSE 13/30), zpomalené PM tempo, třes obou HKK
 - ▶ MR mozku bez jasné patologie (limitace neklidem pacienta)
 - ▶ EEG: abnormní graf pro výskyt trifázických vln
- 

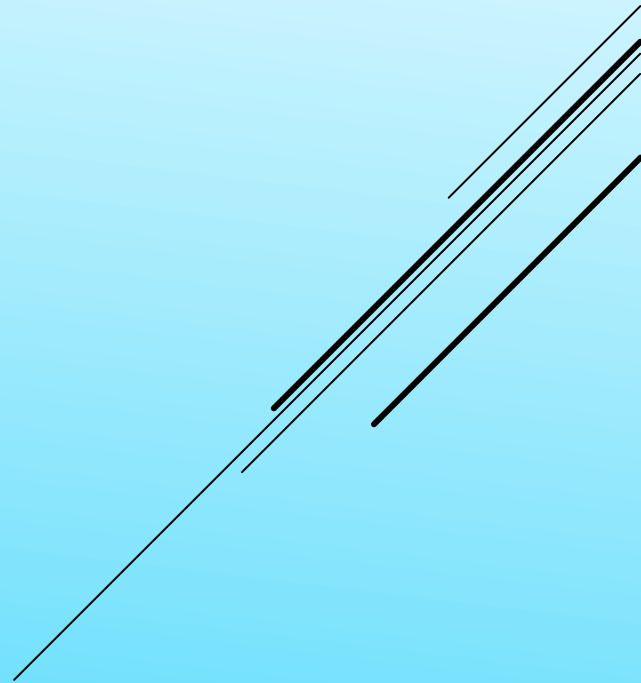
LIKVOR

- ▶ Elementy 1/ul
- ▶ Monocytární oligocytóza – nespecifická celulizace
- ▶ CB 0.30g/l, laktát 1.17 mmol/l, KEB 32.2

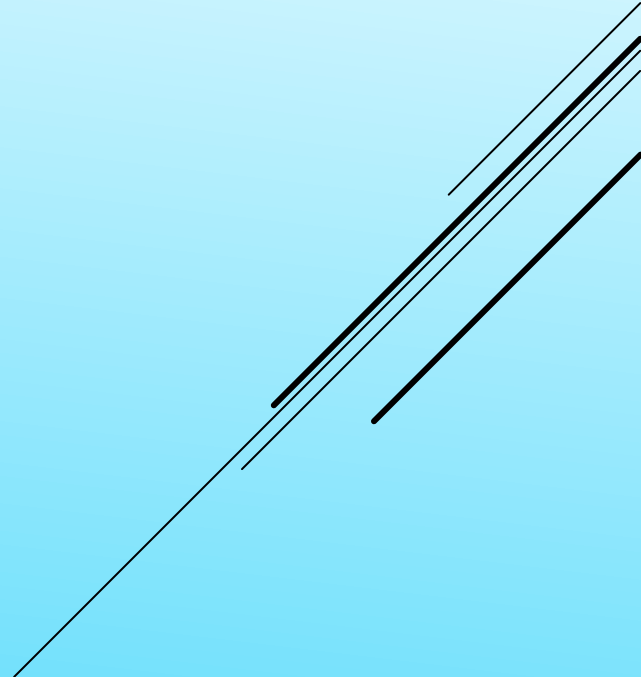


14-3-3 protein v likvoru negativní

- ▶ V likvoru známky výrazné neuronální léze svědčící o rozsáhlé neuronální lézi charakteru např. rozsáhlé CMP. Nicméně hodnoty destrukčních markerů mohou podporovat i dg. Creutzfeld-Jacobovy demence.



CREUTZFELD-JACOBOVA DEMENCE

- ▶ Vzácné, neurodegenerativní - prionové (akumulace patologicky změněného prionového proteinu v mozkové tkáni) onemocnění
 - ▶ Incidence 1 případ/1 mil obyvatel/rok, obě pohlaví
 - ▶ Forma: 85% sporadická, 10% familiární, 5% iatrogenní
 - ▶ Rychlý rozvoj demence (méně než 2 roky), objevují se myoklonie, mozečková ataxie, poruchy volných i mimovolných pohybů, poruchy chůze a řeči až do obrazu akinetického mutismu
 - ▶ Definitivní dg. stanovená až neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně
 - ▶ Prognóza infaustní (4,5 měsíce)
- 

- ▶ Paraklinická vyšetření:
- ▶ EEG – difúzní zpomalení základního rytmu s periodickým vzorcem ostrých vln, většinou trifázických
- ▶ MR mozku: hypersignální změny v T2/FLAIR v BG a kortexu
- ▶ **Likvor: pozitivní 14-3-3** (nespecifický marker neuronálního rozpadu) – v 1/3 negativní
- **celkový tau nad 1200 ng/l**
- z našich zkušeností: **NSE** – neuron specifická enoláza – nad 100 ug/l

ZÁVĚREM...

- ▶ Vyšetření likvoru i přes současný výrazný rozvoj zobrazovacích metod má stále svoji nezastupitelnou roli v diagnostice postižení CNS
- ▶ Výhody:
 - ▶ Dg. na celulární a molekulární úrovni
 - ▶ vhodná i pro STATIM dg, prvotní výsledky v řádu desítek minut (základní výsledek cyto+bio+PCR)
- ▶ Nevýhody: odběr (invazivita, pacienti na antikoagulační léčbě)