

Znaczenie analizy białek płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób zapalnych układu nerwowego

Urszula Fiszer

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP, SPSK im. W. Orłowskiego w Warszawie

Analiza białek płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) odgrywa szczególną rolę w nowoczesnej diagnostyce chorób zapalnych układu nerwowego, w szczególności tych o przewlekłym przebiegu. Podkreślenia wymaga rosnąca rola wykorzystania nowoczesnych technik badań PMR w diagnostyce chorób neurologicznych [1].

U osób dorosłych prawidłowe stężenie białka wynosi 20–45 mg/dl w przestrzeni podpajęczynówkowej. Całkowite stężenie białka wzrasta w wielu chorobach w sposób zróżnicowany – w zapaleniach bakteryjnych typowy jest znaczący wzrost stężenia białka, w przeciwieństwie do niewielkiego wzrostu w zapaleniach typu wirusowego. Niewielki wzrost stężenia białka jest częsty i niespecyficzny; występuje w guzach mózgu, chorobach demielinizacyjnych, polineuropatiach, chorobach naczyniowych układu nerwowego, chorobach metabolicznych, chorobach neurodegeneracyjnych, urazach głowy. Z kolei duży wzrost (powyżej 500 mg/dl) zazwyczaj wskazuje na wystąpienie krwawienia podpajęczynówkowego, ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i pajęczynówki. Występuje wówczas uszkodzenie bariery krew-PMR. Zespół Froina polega na krzepnięciu PMR i pojawia się wtedy, gdy poziom białka przekracza poziom 1 000 mg/dl, np. w bloku przestrzeni podpajęczynówkowej.

Prawidłowy PMR jest bezbarwny i przezroczysty. Występowanie barwników uwalnianych podczas rozpadu krwinek czerwonych (oksyhemoglobina, bilirubina) jest jedną z przyczyn ksantochromii, wykrywanej poprzez oglądanie próbki lub – z większą czułością – przy użyciu spektrometrii. Ma ono duże znaczenie kliniczne dla prawidłowego odróżnienia krwawienia podpajęczynówkowego od artefaktycznego przy zabiegu NL. Nowy test – oznaczenie dimeru D – jest specyficznym i czułym testem do wykrywania starej krwi w PMR. Nie jest on jednak powszechnie wykonywany.

W chorobach, w których występuje synteza wewnątrzplynowa immunoglobulin, stwierdza się wzrost poziomu immunoglobulin, wskaźnika IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych. Zmiany te świadczą o istnieniu procesu patologicznego w układzie nerwowym, podczas którego aktywowane limfocyty B i komórki plazmatyczne syntetyzują immunoglobuliny; głównie klasy IgG, ale także IgM, IgA i IgD.

Prawidłowy poziom immunoglobuliny klasy IgG to 5–12% całkowitego białka w PMR. Istnieje kilka wzorów matematycznych służących do obliczania wskaźników świadczących o syntezie wewnątrzplynowej o podobnym znaczeniu [2].

$$\text{wskaźnik IgG} = \frac{\text{IgG}_{\text{PMR}}/\text{IgG}_{\text{surowica}}}{\text{alb}_{\text{PMR}}/\text{alb}_{\text{surowica}}} \text{ norma } < 0,85$$

Niewielkie ilości surowicy (0,2% surowicy lub 5 000–10 000 krwinek czerwonych w 1 mm³) przy sztucznym skrwawieniu mogą fałszywie podwyższać wskaźniki.

Istotne jest także oznaczanie wskaźnika albuminowego (Q Alb), określającego funkcję bariery krew-PMR. Prawidłowa wartość wskaźnika albuminowego to 5–8 × 10⁻³ (w zależności od wieku).

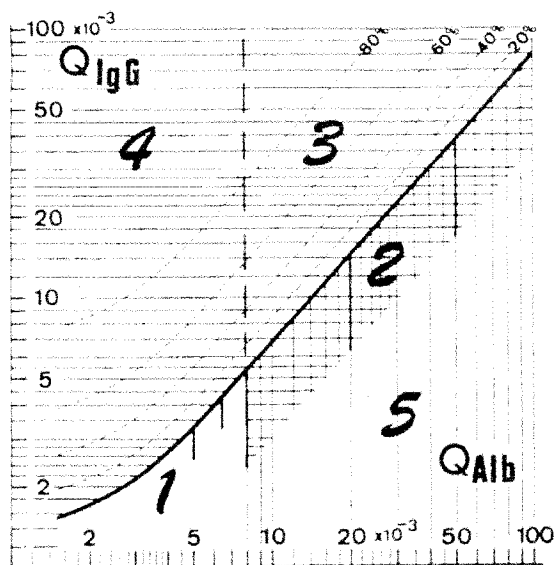
Dla klinicysty najbardziej użyteczne jest przedstawienie wyniku badania PMR na wykresie opracowanym przez Reibera (ryc. 1.) [3]. Wartość Q Alb obliczana ze wzoru Q Alb = Alb (PMR)/Alb (surowica), obrazuje stopień uszkodzenia bariery krew – PMR, natomiast wartość Q IgG, obliczana ze wzoru Q IgG = IgG (PMR)/Alb (surowica), związana jest z obecnością syntezy śródtkalnej immunoglobulin klasy IgG.

W chorobach zapalnych układu nerwowego występuje zróżnicowana odpowiedź humoralna (tab. 1.).

Tabela 1. Zróżnicowanie odpowiedzi humoralnej w chorobach układu nerwowego (Felgenhauer i Beuche, 1999) [1]

Typ odpowiedzi humoralnej	Choroba
1. Odpowiedź jednej klasy immunoglobuliny IgG immunoglobuliny IgA	zapalenie mózgu w przebiegu HIV, SSPE gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
2. Odpowiedź dwóch klas immunoglobuliny IgG > IgM immunoglobuliny IgG = IgM	stwardnienie rozsiane wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
3. Odpowiedź trzech klas przewaga immunoglobulin IgG przewaga immunoglobulin IgM przewaga immunoglobulin IgA	kila układu nerwowego borelioza układu nerwowego adenoleukodystrofia

Prążki oligoklonalne występują u ok. 95% chorych z rozpoznaniem pewnym stwardnienia rozsianego. Także w innych chorobach zapalnych stwierdza się w PMR podwyższenie wskaźników IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych. Nie są to więc badania swoiste. Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej powinno oznaczać się wskaźniki matematyczne i tylko w przypadku niestwierdzenia wartości podwyższonych zaleca się wykonanie badania prążków oligoklonalnych



$$Q_{Alb} = \frac{Alb(PMR)}{Alb(surowica)}$$

$$Q_{IgG} = \frac{IgG(PMR)}{Alb(surowica)}$$

linia graniczna obliczona ze wzoru

$$Q_{IgG} \text{ lim} = 0,8 \sqrt{(Q_{Alb})^2 + 15 \times 10^{-3}} - 1,8 \times 10^{-3}$$

Jeżeli wynik badania jest zlokalizowany w polu 1, to PMR jest prawidłowy; w polu 2 występuje uszkodzenie bariery krew - PMR; w polu 4 — oznacza sytuację śródskolną, a gdy w polu 3 to oba powyższe zaburzenia łącznie.

Ryc. 1. Graficzna przedstawienie stopnia uszkodzenia bariery krew-PMR oraz syntezy łańcuchowej immunoglobulin klasy IgG (Reiber, 1991) [3]

– przy klinicznym podejrzeniu choroby zapalnej lub demielinizacyjnej (ze względu na cenę badania).

Dla celów diagnostyki chorób zakaźnych oblicza się także wskaźniki syntezy swoistych przeciwciał. Są one bardzo pomocne w rozpoznaniu specyficznej infekcji układu nerwowego [4]. Należy jeszcze wspomnieć o wprowadzonej przez Reibera metodzie badania zdolności organizmu do poliklonalnej odpowiedzi na różne antygeny tzw. reakcji MRZ (Measles, Rubella, Zoster). W metodzie tej przy pomocy testu immunoenzymatycznego bada się obecność przeciwciał przeciwko następującym antygenom: odry, różyczki i półpaśca. Metoda ta ma szczególne znaczenie dla diagnostyki różnicowej stwardnienia rozsianego (czułość 93%).

Do potwierdzenia rozpoznania wycieku PMR z jam ciała (płynotoku) służy oznaczenie białka *beta-trace*. Jest ono markerem PMR, nie występuje we krwi.

Obecnie zostały opracowane schematy badań PMR w określonych sytuacjach diagnostycznych. Wyróżniono program szybkiej pomocy, podstawowy i poszerzony [5].

Zakres programu szybkiej pomocy obejmuje:

- 1) białko całkowite,
- 2) liczbę i rodzaj komórek,
- 3) ocenę obecności cech krwawienia,
- 4) poziom mleczanów,
- 5) różnicowanie bakterii.

Zakres programu podstawowego obejmuje:

- 1) liczbę i rodzaj komórek, poziom białka w PMR,
- 2) poziom albumin oraz IgG, IgA, IgM w PMR i w surowicy,
- 3) prążki oligoklonalne,
- 4) wskaźniki syntezy swoistych przeciwciał (klasy IgG) dla odry, różyczki, wirusa opryszczki, półpaśca, HIV, cytomegalii, toksoplazmy, krętka błędnego

lub krętka *Borrelia burgdorferi* (klasy IgG i IgM) kiedy są odpowiednie wskazania,

- 5) mleczany w PMR lub glukoza w PMR i surowicy,
- 6) liczbę krwinek czerwonych i obecność hemoglobiny w PMR oraz pełną charakterystykę jego wyglądu: przejrzystość, osad, zanieczyszczenie krwią lub ksantochromia.

Zakres programu zaawansowanego (poszerzonego) obejmuje:

- 1) PCR, w szczególności dla herpetycznego zapalenia mózgu, gruźlicy, toksoplazmozy czy cytomegalii,
- 2) markery nowotworowe – antygen kanceroembryonalny (CEA) w PMR i surowicy,
- 3) endolazę neuroalną w surowicy (charakteryzuje uszkodzenie mózgu po niedotlenieniu), białko tau i β -amyloid 1-42 oraz białko 14.3.3 (w zespołach otępiennych),
- 4) białko *beta-trace* (potwierdza obecność PMR w wydzielinie z nosa).

Ocena PMR jest jednym z najważniejszych i powszechnie stosowanych badań laboratoryjnych w chorobach układu nerwowego, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Dla pełnej diagnostyki klinicznej badania neuroobrazujące są niewystarczające w chorobach zapalnych układu nerwowego, a decydujące są wyniki badania PMR.

Piśmiennictwo

1. Felgenhauer K., Beuche W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Georg Thieme, Stuttgart 1999.
2. Link H., Tibblin G. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. Part III. Evaluation of IgG synthesis within central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 397-401.
3. Reiber H. Liquordiagnostik. Laborkurs. *Neurochemisches Labor*, Göttingen 1991.
4. Reiber H., Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37: 1153-1160.
5. Reiber H., Peter J.B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-122.