

Znaczenie badania płynu mózgowo-rdzeniowego i markery rozpoznawcze SM

Cerebro-spinal fluid examination — importance and MS markers

Anna Jurewicz

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, płyn mózgowo-rdzeniowy, prątki oligoklonalne, indeks IgG, cystatyna, Nogo-A

Key words: multiple, sclerosis, cerebrospinal fluid, oligoclonal bands, Ig index, cystatin, Nogo-A

Chociaż zmodyfikowane w 2005 roku kryteria McDonald rozpoznania SM na podstawie badań obrazowych są bardzo dokładnie określone i pozwalają w postaciach subklinicznych na ocenę „rozsiania” procesu w czasie i przestrzeni, to badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pozwala na ocenę procesu zapalnego. Dotychczasowe badania PMR nie pozwoliły na określenie zmian patognomicznych dla SM, choć PMR większości chorych charakteryzuje się typowymi zmianami, jednak zmiany te są niecharakterystyczne. Zgodnie ze znowelizowanymi kryteriami McDonald, badanie PMR jest konieczne dla potwierdzenia diagnozy SM, jeśli wystąpiły 2 rzuty choroby, objawy kliniczne pochodzą z jednego ogniska, a obraz MRI nie spełnia kryteriów Barkhoffa lub był tylko 1 rzut choroby i obraz MRI nie spełnia kryteriów Barkhoffa. Badanie PMR pozwala na wcześniejsze postawienie rozpoznania, a co z tym związane — wcześniejsze wprowadzenie leczenia, co może zapewnić dłuższy okres skąpoobjawowy — dłuższy okres lepszego komfortu życia chorych.

Płyn mózgowo-rdzeniowy jest wytwarzany w spłotach naczyńkowych układu komorowego mózgu, a wchłaniany głównie w obrębie kosmków pąpczynówki. Przechodzenie białek przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i barierę krew-mózg jest znacznie ograniczone. Albumina jest białkiem wytwarzanym tylko w wątrobie i o jej stężeniu w PMR decyduje szczelność bariery krew-mózg i krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Stężenie immunoglobulin w PMR w warunkach prawidłowych zależy od przepuszczalności bariery krew-mózg, stężenia immunoglobulin we krwi oraz ich wchłaniania i metabolizmu w obrębie OUN. Podwyższone stężenie immunoglobulin w PMR może wynikać ze zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg lub zwiększonego stężenia we krwi lub zmniejszonego wchłaniania lub z wewnątrzpłynowej syntezy immunoglobulin. W SM dochodzi do wewnątrzpłynowej syntezy przez komórki plazmatyczne zgromadzone w obrębie OUN, co prowadzi do zwiększenia stężenia immunoglobulin w PMR. O wewnątrzpłynowej syntezie immunoglobulin świadczy podwyższony indeks IgG, uwzględniający pozapłynową syntezę immunoglobulin. Prawidłowy indeks IgG wynosi poniżej 0,72, a wartości powyżej 0,72 świadczą o wewnątrzpłynowej syntezie immunoglobulin [1]. Mimo często podwyższonego indeksu IgG w SM, uważa się go za mniej czuły wskaźnik niż występowanie prązków oligoklonalnych immunoglobulin w PMR. Uznana najczulszą metodą oceny występowania prązków oligoklonalnych jest ogniskowanie izoelektryczne na żelu agarozowym [2]. U 98% chorych na SM stwierdza się występowanie prązków oligoklonalnych w PMR, które są charakterystyczne dla danego pacjenta, nie ulegają zmianie w czasie choroby i leczenia.

Ciągle toczące się badania mają na celu znalezienie markerów pozwalających na bezsporne postawienie rozpoznania, jak i pozwalające na ocenę aktywności procesów zapalnych i neurodegeneracyjnych. W tym celu próbuje się wprowadzać badania stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym różnych markerów zapalenia, jak i uszkodzenia komórek OUN. Do oceny aktywności procesu zapalnego wykorzystuje się ocenę stężeń cytokin prozapalnych i ich receptorów (jak IL-2, IL-12, IL-6, receptory dla IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ), cytokin hamujących proces zapalny (IL-10, TGF- β), a także ocenę stężeń molekuł adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1), metaloproteaz (MMP-9). Ostatnio opisano występowanie oligoklonalnych przeciwciał klasy IgM rozpoznających antygeny lipidowe, co ma przemawiać o zwiększonym ryzyku wystąpienia rzutu choroby, jak i jej cięższym przebiegu [3].

Markerem demielinizacji jest obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym białka MBP i jego fragmentów, jakkolwiek jego obecność nie jest charakterystyczna dla SM. Stężenie MBP jest podwyższone szczególnie w okresie rzutu choroby i utrzymuje się przez około 6 tygodni od jego wystąpienia. Jako marker demielinizacji wykorzystywana jest również obecność przeciwciał rozpoznających antygeny mielinowe, jak MOG, PLP i MBP. Niejednoznaczne są wyniki dotyczące przeciwciał przeciwko innemu składnikowi mieliny OUN — Nogo-A [4]. Natomiast zachęcające wyniki dotyczą występowania białka Nogo A, a właściwie jego fragmentu o masie około 20 kDa, w PMR jedynie u większości (97%) chorych na SM [5].

Do oceny procesów remielinizacji wykorzystuje się ocenę stężeń czynników wzrostowych, takich jak: CNTF, BDNF, NT-3, NGF. Stwierdzono podwyższone stężenia N-CAM i CNTF w PMR chorych na SM po wystąpieniu rzutu choroby, jakkolwiek nie udowodniono bezpośredniego związku podwyższonych stężeń tych molekuł z procesami naprawczymi w OUN. Markerami aktywacji/uszkodzenia astrocytów są białka GFAP i S-100b.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na uszkodzenie aksonów, które ma odpowiadać za stopień niesprawności chorych na SM. Markerami neurodegeneracji mogą być enolaza specyficzna dla neuronów, białka neurofilamentów, białka *tau* i białka 14-3-3.

Mimo licznych badań nadal nie ma ogólnie uznanych markerów, które mogłyby służyć do rozpoznania choroby i monitorowania nasilenia procesów zapalnych i degeneracyjnych.

Piśmiennictwo

1. Tourtellotte W.W., Tumani H. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid. W: Raine C.S., McFarland H.F., Tourtellotte W.W. (red.). Multiple sclerosis: clinical and pathogenesis basis. Chapman and Hall Medical 1997; 57–81.
2. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. i wsp. Recommended standard of cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2005; 62: 865–870.
3. Villar L.M., Sadaba M.C., Roldan E. i wsp. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. J. Clin. Invest. 2005; 115: 187–94.
4. Reindl M., Khantane S., Ehling R. i wsp. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to Nogo-A in patients with multiple sclerosis and acute neurological disorders. J. Neuroimmunol. 2003; 145: 139–147.
5. Jurewicz A., Matysiak M., Raine C.S., Selmaj K. Soluble Nogo-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis. Neurology 2007; 68: 283–287.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Anna Jurewicz
Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel. 0 42 677 66 94
e-mail: ajur@afazja.am.lodz.pl