

Vážené kolegyně a kolegové,
v dnešním čísle Laboratorních listů vám přinášíme podrobné informace o likvorovém obrazu LMM (Leptomeningeální metastáze).

LIKVOROVÝ OBRAZ LMM, LEPTOMENINGEÁLNÍ METASTÁZY

Leptomeningeální metastáza (LMM), dříve nazývaná *maligní infiltrace mening (MIM)*, vždy byla, a i nadále je, velkým až obrovským diagnostickým i terapeutickým problémem. Diagnostika byla v naprosté většině případů možná pouze pomocí likvorové cytologie, její hodnocení je však vždy velmi subjektivní. Různí autoři udávají různý počet údajně spolehlivých schémat a kritérií na posouzení přítomnosti malignity, je to však ale velmi závislé na zkušenostech konkrétního klinického cytologa či patologa. Značným posunem bylo zavedení **imunocytologie**, ta je však vždy limitována počtem elementů v likvoru, dále velmi omezenou možností detekovat více parametrů současně. **Průtoková cytometrie** je též přínosná, ale bezpečnou detekci či identifikaci umožňuje pouze v ojedinělých případech, což bylo dokumentováno i publikacemi.

Při posuzování těchto nálezů nabízí se úvaha o možném praktickém využití likvorových proteinů k diagnostice LMM či alespoň jejich zpětného posouzení v aktuální databázi. Toto bylo provedeno pouze v těch případech LMM, kdy bylo možno doložit i vyhotovení kompletního likvorového proteinogramu, těchto ale je doložitelných pouze 318 z celé databáze. Ihned bylo nutno nálezy s přítomností malignity dále rozdělit na syndromy **tumorózní pleiocytózy** a **tumorózní oligocytózy**. Klasifikace maligních nálezů se poněkud vymyká obecným pravidlům dnes již klasické likvorové cytologie dle převahy buněčné populace a známek aktivace v jednotlivých buněčných řadách či přítomnosti fagocytózy. Za bernou minci je považován pouze záchyt maligních buněk ve zcela obecné rovině. Bylo nutno ustanovit i kontrolní skupinu, též s doložitelně vyhotoveným kompletním likvorovým proteinogramem a normálního stavu hematomollikvorové bariéry (HLB), ta byla založena na přítomnosti normálního biochemického i cytologického nálezu, její rozsah je překvapivě vysoký až obrovský, 4216 pacientů. To, co bylo považováno za nutné vyhodnotit a statisticky věrohodně posoudit, byly v likvoru i sérech těchto pacientů tři již dlouhou dobu zajímavé, a ne vždy zcela výstižně hodnocené likvorové proteiny: **C3c complement**, **CRP** a **orosomucoid** (AAG). Extrahepatální syntéza reaktantů akutní fáze byla již v minulosti prokázána, z těchto tří proteinů právě u CRP, v CNS konkrétně i v motorické mozkové kůře, zóna IV a z části i III. Syntéza C3c a AAG zatím extrahepatálně potvrzena nebyla. V pokusu in vitro bylo prokázáno, že AAG inhibuje proliferaci, invazi a metastazování nádorových buněk. Zde však bylo nutno bezpečně a spolehlivě potvrdit či i přímo vyvrátit předchozí vlastní pozorování či i publikace na toto téma, které byly do



této doby založeny pouze na malých souborech a bez vyhotovení kompletního likvorového proteinogramu. Dále byla vždy vyhodnocena energetika likvoru podle cytoenergetického principu podílem *glykorhachie* a *laktátu* či vice versa (Hanzal et al 1955 a 1963, Hepnar et al 2018). byl posouzen i likvorový iontogram, nyní již prakticky nepoužívaný, velmi bohužel, dále i aktivita LD (LDH), která do této doby nebyla v likvoru nikdy popsána věrohodně či na velkém souboru pacientů. Toto vše bylo možno učinit s podporou a s pomocí pěti grantových projektů, z nichž jeden byl vyhodnocen jako nejvyšší level A a získal i cenu Společnosti klinické biochemie za nejlepší zahraniční a anglicky psanou publikaci, IF 4,5. Jako vhodná statistická metoda byl zvolen dnes již klasický **Mann-Whitney U test** a test Kruskal-Wallisův, (KW-H test, tedy neparametrická a jednofaktorová ANOVA pro srovnávání více než dvou skupin).

ZÁVĚR

Výsledky této studie je jistě možno považovat za naprosto spolehlivé i za zcela prioritní. Ovšem, jak zmíněno pak níže, bude nutno uvážit další postup. Více předchozích úvah bylo potvrzeno, některé ale byly i vyvráceny, což je pouze a velice dobře. Velmi se mezi sebou liší nálezy u syndromu tumorózní pleiocytózy a u tumorózní oligocytózy. Jako statisticky vysoce významné se u malignity projevil vzestup C3c a AAG, právě u AAG bylo toto na malém souboru potvrzeno již v minulosti. Naopak však, samotná koncentrace CRP u malignit v likvoru je spíše pouze na hranici statistické významnosti, jeho role je jistě cenná jinde, u zánětů CNS zejména, hnisavých i serózních. Samotná funkce hematolikvorové bariéry, HLB, není zde tak podstatná jako samotná koncentrace v likvoru. Aktivita LD je u malignit prokazatelně v likvoru zvýšena, toto bude potřebovat dalšího následného posouzení. Je totiž zvýšena i u hnisavých meningitid, které zde nebyly brány v potaz vůbec. Podobně je tak tomu i u Hanzalovy cytoenergetiky. Ta je vždy podstatná u zánětů CNS, podklad u LMM není zcela jasný či dokonce jednoznačný, je třeba dále toto rozvinout. V likvorovém iontogramu lze pozorovat snížení chloridových aniontů, což ale bylo pozorováno, leč doposud nepublikováno, i u hnisavých meningitid. V minulosti toto bylo pozorováno u tuberkulózních meningitid, dříve dělených klasicky na pět podtypů. Toto dělení již zaniklo, je zde nutná úvaha, nakoľik to bylo oprávněné. Podkladem je u nich nejspíše oxidativní burst, vzplanutí, kdy chloridové anionty přechází v anionty chlornanové, tyto však již nelze ISE elektrodou detekovat. Podkladem u LMM může být i úloha doprovodného a vždy jistě i přítomného zánětlivého obrazu, což pozorují i dokumentují patologové ve tkáňových řezech jako doprovodnou reakci kulatobuněčného infiltrátu při přítomnosti malignity, ovšem převážně u barvení HE (Haematoxylin-Eosin), nepoužívaného u likvoru; podklad v likvoru však není doposud jasný. Otázkou je, zdali je toto vůbec podstatné či se jedná pouze o epifenomen. Bude nutno se nad tímto podrobně dále zamyslet i doplnit další pozorování. Je to tedy výzva pro současnost i do blízké budoucnosti.

