

## Principy a zvláštnosti neurochirurgické a neurointenzivistické likvorologie (2. část: Kazuistika)

Kelbich P.<sup>1,2,3,4</sup>, Procházka J.<sup>5</sup>, Sameš M.<sup>6</sup>, Hejčl A.<sup>6,7</sup>, Vachata P.<sup>6</sup>, Hušková E.<sup>5</sup>, Peruthová J.<sup>1,4</sup>, Hanuljaková E.<sup>2,4,8</sup>, Špička J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Kadaň s.r.o.

<sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie, Krajská zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

<sup>3</sup> Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

<sup>4</sup> Laboratoř pro likvorologii a neuroimunologii - Topelex s.r.o., Praha

<sup>5</sup> Oddělení intenzivní medicíny, Krajská zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

<sup>6</sup> Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně, Krajská zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

<sup>7</sup> Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

<sup>8</sup> Oddělení klinické biochemie, Krajská zdravotní, a.s. - Nemocnice Most, o.z.

### SOUHRN

Cílem našeho sdělení je demonstrovat možnosti základního vyšetření likvoru (CSF, z angl. cerebrospinal fluid = mozkomíšní mok) při sledování následného vývoje stavu centrálního nervového systému (CNS) u pacienta po subarachnoidálním krvácení. Klíčovou problematikou je především odlišení purulentních zánětlivých změn bakteriální etiologie a neinfekčního serózního zánětu ve smyslu úklidové reakce v CNS při opakovaně negativním mikrobiologickém vyšetření CSF. Možným řešením je společné hodnocení cytologického obrazu CSF a energetických poměrů v likvorovém kompartmentu vedoucí k určení charakteru zánětlivého procesu v CNS. Informační potenciál základní likvorologie však tímto není vyčerpán. Na případu dále předvádíme sledování poruchy cirkulace CSF vedoucí ke vzniku hydrocefalu, detekci probíhající destrukce tkáně při ischemizaci mozkového parenchymu a hodnocení přítomnosti krvácení do likvorových cest. Vývoj komplexního likvorového obrazu je pak průběžně konfrontován s výsledky zobrazovacích vyšetření a přispívá k optimalizaci terapeutických postupů až do ukončení intenzivní péče o pacienta.

*Klíčová slova:* likvorový obraz, subarachnoidální krvácení, purulentní zánět v CNS, úklidová reakce, porucha cirkulace CSF

### SUMMARY

**Kelbich P., Procházka J., Sameš M., Hejčl A., Vachata P., Hušková E., Peruthová J., Hanuljaková E., Špička J.: Basic principles and specifics of cerebrospinal fluid evaluation in neurosurgical and neurointensive care patients (Part II: Case report)**

Our paper demonstrates the possibilities of basic examination of the cerebrospinal fluid (CSF) when monitoring the central nervous system (CNS) in a patient after subarachnoid hemorrhage. The key problem is to differentiate between purulent inflammation of bacterial etiology and non-infectious serous inflammation, the so called „clean-up reaction”, in the CNS during repetitively negative microbiological examinations of the CSF. Combined evaluation of the cytological image and energy turnover in the CSF compartment can help in specifying the character of inflammation of the CNS. The information potential of the CSF examination, however, is not depleted yet. In this case report we further demonstrate the failure of the CSF circulation leading to hydrocephalus, detection of tissue destruction during brain ischemia and detection of hemorrhage into the cerebrospinal fluid pathways. The development of the CSF image is continuously confronted with results of imaging examinations and helps to optimize the therapeutic procedures until the end of the intensive care of the patient.

*Key words:* CSF image, subarachnoid hemorrhage, purulent inflammation in CNS, clean-up reaction, disorder of CSF circulation

### Úvod

Neurochirurgická intervence s sebou nese riziko vzniku sekundární neuroinfekce [3, 10]. Snaha o její detekci nalezením vitálních patogenů v likvoru (CSF, z angl. cerebrospinal fluid = mozkomíšní mok) kulturačním vyšetřením však někdy selhává. Možným řešením je monitorování vývoje a charakteru zánětlivé odpovědi v centrálním nervovém systému (CNS) pomocí cytologického vyšetření CSF a současného hodnocení energetických poměrů v likvorovém kompartmentu [4, 5, 7]. Příkladem tohoto postupu a terapeutických korekcí činěných na základě rychle získaného komplexního li-

kvorového obrazu (do 1 hodiny po provedeném odběru CSF) je kazuistika pacienta po subarachnoidálním krvácení s ischemizací mozkového parenchymu, s rozvojem hyporesorpčního hydrocefalu a s opakovaným purulentním zánětem bakteriální etiologie v CNS (Tabulka 1, obr. 1, 2).

### Období od 17. 6. do 2. 7.

**Stav pacienta:** Muž ve věku 58 let byl dne 17. 6. postižen akutní atakou subarachnoidálního krvácení (Huntova-Hessova škála = 3, Fisherova stupnice = 2).

**Table 1:** Results of CSF investigation of our patient

date	27. 6.	2. 7.	16. 7.	17. 7.	18. 7.	19. 7.	20. 7.	23. 7.	27. 7.	30. 7.	2. 8.	3. 8.	10. 8.	15. 8.	20. 8.
<b>Number of cells in CSF:</b>															
leukocytes/3 µl	1728	101	2512	1140	456	504	262	290	2 352	1328	5248	6058	680	190	79
erythrocytes/3 µl	2800	370	188	31	112	42	39	472	192	10088	30	8	23	3	0
<b>Cytological picture of CSF:</b>															
neutrophile granulocytes [%]	91.6	22.2	91.6	75.5	68.5	63.8	42.7	62.7	96.2	76.6	98.0	93.2	38.8	0.0	0.4
eosinophile granulocytes [%]	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
lymphocytes [%]	4.7	66.7	2.5	19.3	27.4	29.0	48.4	31.5	3.0	17.3	1.4	5.6	49.7	98.8	94.6
monocytes [%]	3.5	11.1	5.9	5.2	4.1	7.0	8.9	5.8	0.8	6.1	0.6	1.2	11.5	1.2	0.5
<b>Energetic ratios in CSF compartment:</b>															
glucose [mmol.l <sup>-1</sup> ]	2.50	4.64	1.23	2.37	3.04	2.67	2.94	2.99	1.48	2.54	2.01	2.65	2.77	3.64	3.12
lactate [mmol.l <sup>-1</sup> ]	4.75	3.08	7.19	4.00	3.73	3.26	2.95	2.85	4.59	3.44	3.84	4.02	4.15	3.95	2.89
KEB	3.80	26.05	-67.22	7.62	15.91	16.02	19.94	20.84	-17.82	13.62	3.61	10.69	11.03	18.47	21.33
<b>Permeability of blood cerebrospinal fluid barrier and CSF circulation:</b>															
total protein [mg.l <sup>-1</sup> ]	1560.0	1410.0	1570.0	1589.0	1763.0	1841.0	1575.0	1984.0	2170.0	1531.0	1646.0	1730.0	1676.0	1093.0	699.0
<b>Tissue destruction in CNS:</b>															
AST [µkat.l <sup>-1</sup> ]	0.51	0.44	0.23	0.25	0.23	0.21	0.18	0.16	0.16	0.13	0.13	0.13	0.18	0.15	0.11

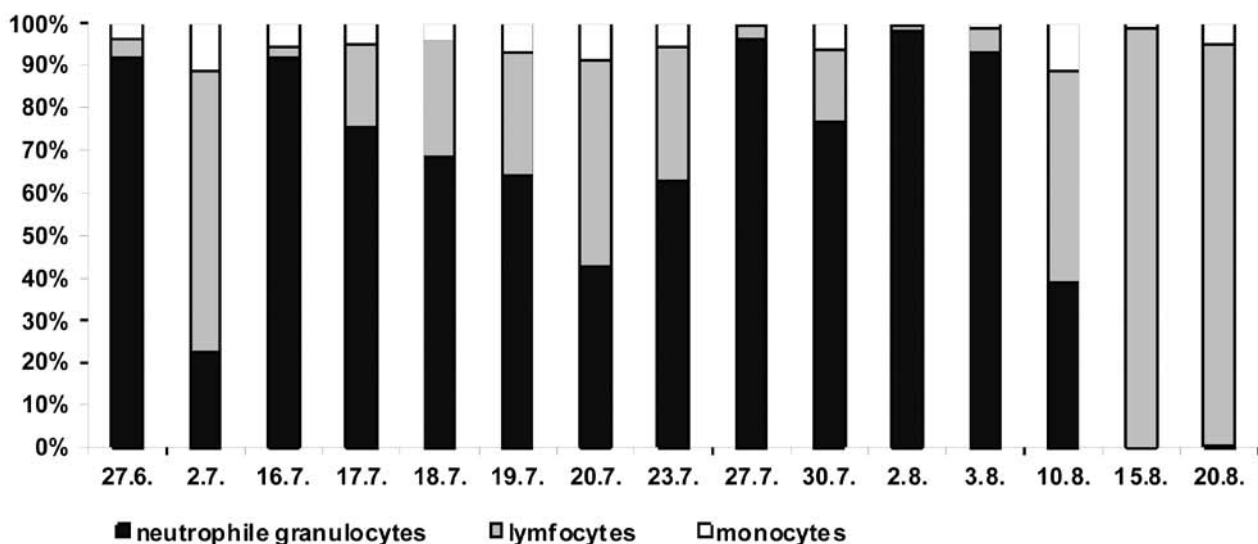
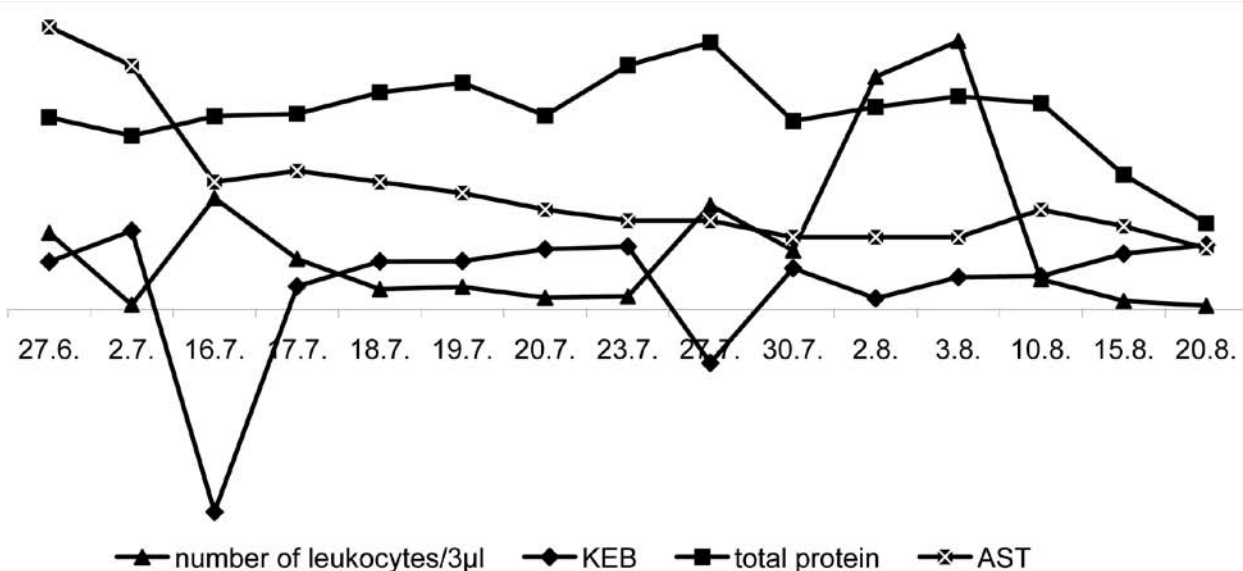


Fig. 1 and 2: Results of CSF investigation of our patient

CT angiografie odhaluje aneurysma na arteria communicans anterior (ACom). Dle digitální subtrakční angiografie je potvrzeno aneurysma ACom o velikosti 2 mm, které nebylo vhodné ke coilingu. Dne 24. 6. je aplikován klip. Od 25. 6. opakovaně registrujeme transkraniální dopplerovskou sonografií na arteria cerebri anterior bilaterálně mírně urychlený průtok krve a od 30. 6. průtok krve na úrovni vasospasmů. Dne 1. 7. zaznamenáváme v CT obraze mozku ischemické ložisko parietálně vlevo. V klinickém obraze pacienta postupně dominuje porucha vědomí s nutnou ventilační podporou. Proto je provedena tracheostomie.

**Likvorový nález ze dne 27. 6.:** Ve výsledném obraze vyšetření CSF odebraného lumbální punkcí dominuje granulocytární pleocytóza s naprostou převahou neutrofilních granulocytů (91,6 %) a vysoký rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmen-

tu (KEB = 3,80). Nález odpovídá oxidačnímu vzplanutí neutrofilních granulocytů při purulentním zánětu v CNS [1, 2, 4, 5]. Při mikrobiologickém vyšetření CSF nebyly nalezeny bakterie.

Zjistili jsme přítomnost erytrofágů s čerstvě fagocytovanými erythrocyty a elevaci aspartátaminotransferázy (AST) v CSF svědčící o probíhající krvácení do likvorových cest a o destrukci tkáně CNS [1,2,6].

**Podávání antibiotik:** Od 21. 6. aplikujeme pacientovi kombinaci amoxicilinu s klavulanátem. Po zjištění purulentního zánětu v CNS dne 27. 6. ji nahrazujeme gentamycinem.

**Likvorový nález ze dne 2. 7.:** Ve výsledném obraze vyšetření CSF dominuje lymfocytární pleocytóza a mírně zvýšený rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 26,05) na úrovni odpovídající zvýšeným energetickým nárokům aktivovaného imunitního systému při neinfekčním serózním

zánětu v CNS ve smyslu postpurulentní úklidové reakce. Přítomnost purulentního zánětu v CNS již nejišťujeme [1, 2, 4, 5].

Absence erytrofágů a pokles úrovně AST v CSF nasvědčují vymizení přesvědčivých známek krvácení do likvorových cest a snížení rozsahu destrukce tkáně CNS [1, 2, 6].

### Období od 3. 7. do 23. 7.

**Stav pacienta:** Od 5. 7. do 12. 7. je za účelem snížení tlaku CSF vzniklého následkem hyporesorpce po subarachnoidálním krvácení a redukce vytvořeného podkožního likvorového depa zavedena lumbální drenáž. Dne 15. 7. pozorujeme v CT obraze známky hydrocefalu. Přistupujeme tedy k odlehčovacím lumbálním punkcím. Po každém výkonu pozorujeme zlepšení vitality pacienta.

**Podávání antibiotik:** Dne 6. 7. rozšiřujeme podávání gentamycinu o amoxicilin s klavulanátem. Dne 10. 7. zaměňujeme gentamycin za meropen. Podávání amoxicilinu s klavulanátem zachováváme do 14. 7.

**Likvorový nález ze dne 16. 7.:** Ve výsledném obraze vyšetření CSF je opět patrná granulocytární pleocytóza s naprostou převahou neutrofilních granulocytů (91,6 %) a velmi vysoký rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = -67,22) svědčící o opětovném vzplanutí purulentního zánětu v CNS [1, 2, 4, 5]. Výsledek mikrobiologického vyšetření CSF je negativní.

Nález erytrofágů v cytologickém obraze CSF odpovídá přetrvávajícímu drobnému krvácení do likvorových cest. Prognosticky příznivým ukazatelem je definitivní normalizace úrovně AST v CSF znamenající vymizení známek destrukce tkáně CNS [1, 2, 6].

**Likvorové nálezy ve dnech 17. 7. až 23. 7.:** V tomto období pozorujeme pokles buněčnosti CSF (leukocyty = 1140/3 až 262/3), snižování četnosti neutrofilních granulocytů v CSF (75,5 % až 42,7 %) a snížení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 7,62 až 20,84). To svědčí o postupném vymizení oxidačního vzplanutí neutrofilních granulocytů, a tudíž o vymizení purulentního zánětu v CNS [1, 2, 4, 5]. Mikrobiologické vyšetření CSF je opakovaně negativní.

V tomto období ústupu zánětlivých změn v CNS ale dochází k prohlubování hyperproteinoachie (1589,0 až 1984,0 mg/l).

V cytologickém obraze CSF nacházíme erytrofágy nasvědčující přetrvávajícímu krvácení do likvorových cest [1,2].

### Období od 24. 7. do 20. 8.

**Likvorový nález ze dne 27. 7.:** Výrazné zvýšení buněčnosti CSF (leukocyty = 2352/3), výrazné zvýšení četnosti neutrofilních granulocytů (96,2 %) a výrazné zvýšení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = -17,82) svědčí o opětov-

ném purulentním zánětu v CNS [1, 2, 4, 5]. Výsledek mikrobiologického vyšetření CSF je negativní.

Nález erytrofágů svědčí o přetrvávajícím drobném krvácení do likvorových cest [1, 2].

**CT obraz ze dne 29. 7.:** Potvrzuje likvorové nálezy ve smyslu akutního hydrocefalu a ventrikulitidy.

**Likvorový nález ze dne 30. 7.:** Snížení buněčnosti CSF (leukocyty = 1328/3), snížení četnosti neutrofilních granulocytů v CSF (76,6 %) a významné snížení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 13,62) jsou známkou snížení intenzity zánětu v CNS a vymizení jeho purulentního charakteru [1, 2, 4, 5].

Nález erytrofágů odpovídá přetrvávajícímu drobnému krvácení do likvorových cest [1, 2].

**Podávání antibiotik:** Po odeznění purulentního zánětu v CNS dne 30. 7. nahrazujeme meropen aplikací vankomycinu.

**Likvorový nález ze dne 2. 8.:** Výrazné zvýšení buněčnosti (leukocyty = 5248/3) a četnosti neutrofilních granulocytů (98,0 %) v CSF a nápadné zvýšení rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 3,61) svědčí o opětovném vzplanutí purulentního zánětu v CNS. Výsledek mikrobiologického vyšetření CSF je stále negativní [1, 2, 4, 5].

V likvorovém obraze přetrvávají známky drobného krvácení do likvorových cest [1, 2].

**Likvorový nález ze dne 3. 8.:** Další zvýšení buněčnosti (leukocyty = 6058/3) a jen mírné snížení četnosti neutrofilních granulocytů (93,2 %) v CSF a rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 10,69) svědčí o pomalém ústupu purulentního zánětu v CNS [1, 2, 4, 5].

Současné prohloubení hyperproteinoachie (1730,0 mg/l) odpovídá přetrvávající poruše cirkulace CSF. Přetrvávají také známky drobného krvácení do likvorových cest [1, 2, 8, 9].

**Stav ke dni 4. 8.:** Pacientovi je opět zavedena lumbální drenáž.

**Podávání antibiotik:** Dne 5. 8. doplňujeme podávání vankomycinu ceftazidimem. K 6. 8. podávání vankomycinu ukončujeme.

**Likvorové nálezy ve dnech 10. 8. až 20. 8.:** Dochází k postupnému snižování buněčnosti CSF (leukocyty = 680/3 až 79/3), ke snižování četnosti až vymizení neutrofilních granulocytů (38,8 % až 0,0 %) a ke snižování rozsahu anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu (KEB = 11,03 až 21,33), což svědčí o postupném snižování intenzity zánětlivého procesu v CNS. Ten již neprobíhá jako zánět purulentní, ale jako serózní zánět v podobě reparační úklidové reakce [1, 2, 4, 5].

V CSF ze dne 15. 8. jsou zaznamenány mikroskopicky i kultivačně bakterie koaguláza negativní *Staphylococcus epidermidis* (KNSE), ovšem bez náznaku adekvátní purulentní zánětlivé reakce.

Známky krvácení do likvorových cest a destrukce tkáně CNS ale v žádném ze vzorků CSF již nenacházíme.

**Podávání antibiotik:** Dne 16. 8. ceftazidim nahrazujeme chloramfenicolem.

## Období od 21. 8. do 6. 9.

Dne 21. 8. je pacientovi implantován ventrikulo-peritoneální shunt. Poté dochází k celkovému zlepšení jeho neurologického stavu. Pacient je přeložen z intenzivní péče na standardní oddělení. Začíná komunikovat a přijímá potravu per os. V jeho klinickém obraze přetrvává pravostranná hemiparéza. Rehabilituje. Výsledek vyšetření CT mozku ze dne 4. 9. nasvědčuje regresi hydrocefalu. Dne 6. 9. je pacient odeslán do rehabilitačního ústavu.

## Následný vývoj klinického stavu pacienta

Při ambulantní kontrole po 4 měsících pacient chodí s oporou hole a má parézu pravé horní končetiny. Po dalším roce je schopen chůze bez hole a paréza pravé horní končetiny se zmírňuje.

## Diskuse

U pacienta došlo dne 17. 6. k atace subarachnoidálního krvácení. Při neurochirurgickém zákroku dne 24. 6. mu byl proveden klip aneurysmatu na arteria communicans anterior. Poté odhalujeme v jeho likvorovém obraze známky purulentního zánětlivého postižení CNS. Ústup purulentních zánětlivých změn po změně antibiotické léčby svědčí i navzdory negativnímu výsledku mikrobiologického vyšetření CSF o proběhlé neuroinfekci extracelulárními bakteriemi. Právě negativní výsledek mikrobiologického vyšetření CSF považujeme za příznivý jev potvrzující úspěšnou eliminaci bakterií purulentním zánětem podporovaným vhodnou kombinací podávaných antibiotik.

Současně pozorovaná elevace AST v CSF je známkou destrukce tkáně CNS a koreluje s úvahou o vzniku vasospasmů a s nálezem ischemického ložiska v CT obraze mozku.

Purulentní zánět v CNS zjištěný v likvorovém obraze ze dne 16. 7. nasvědčuje opětovné bakteriální neuroinfekci. Opakované negativní výsledky mikrobiologického vyšetření CSF potvrzují vysokou eliminační účinnost purulentní zánětlivé odpovědi podporované vhodnou antibiotickou léčbou.

Prohlubující se hyperproteinorachie v následném období zjevně nekoreluje s ustupujícím zánětem v CNS, ale je známkou poruchy cirkulace CSF a vzniku hydrocefalu [8, 9].

Definitivní normalizace úrovně AST v CSF ze dne 16. 7. svědčí o příznivém vývoji ischemického ložiska v mozku a o vymizení známek destrukce tkáně CNS.

V dalším období (27. 7. až 20. 8.) se opakované neuroinfekce extracelulárními bakteriemi projevují opakovaným vzplanutím purulentního zánětlivého procesu v CNS. Invaze bakterií je však vždy úspěšně zastavena

razantní zánětlivou odpovědí podporovanou vhodnou korekcí antibiotické medikace a nedochází tak k významnějšímu osídlení likvorového kompartmentu patogenními mikroorganismy. Této skutečnosti nasvědčují opakovaně negativní výsledky mikrobiologického vyšetření CSF.

Prohlubování hyperproteinorachie nekoreluje s ústupem zánětlivého procesu v CNS, ale odpovídá zhoršené cirkulaci CSF. Ke zmírnění dochází až v souvislosti s poklesem tlaku CSF po opětovném zavedení lumbální drenáže.

Nález KNSE v CSF dne 15. 8. při absenci známek purulentního zánětu svědčí o osídlení drénu tímto patogenem. Posílení antibiotické profylaxe ale zabránilo jeho invazi do CNS.

Převaha lymfocytárních elementů v CSF a snižující se rozsah anaerobního metabolismu v likvorovém kompartmentu ve dnech 15. 8. a 20. 8. jsou známkou neinfekčního reparačního serózního zánětu v CNS ve smyslu úklidové reakce.

## Závěr

Monitorování cytologického obrazu CSF a energetických poměrů v likvorovém kompartmentu sehrálo klíčovou roli při sledování vývoje zánětlivých změn v CNS pacienta po prodělaném subarachnoidálním krvácení. Navzdory opakovaně negativnímu výsledku standardního mikrobiologického vyšetření CSF bylo možno vždy okamžitě rozlišit mezi přítomností purulentního zánětlivého procesu bakteriální etiologie a neinfekční úklidovou reakcí. A nejen to, opakované vyšetření CSF z odlehčovacích odběrů umožnila sledování vývoje poruchy cirkulace CSF a rozvoje hydrocefalu, probíhající destrukce tkáně CNS a přítomnosti krvácení do likvorových cest. Rychle získané informace (do 1 hodiny po provedeném odběru CSF) pak byly průběžně využívány ke korigování terapeutických postupů po celou dobu intenzivní péče o pacienta.

## Literatura

1. **Adam, P., Tábořský, L., Sobek, O. et al.** Cerebrospinal Fluid. In: Spiegel HE, Nowacki G, Hsiao K-J (eds). *Advances in Clinical Chemistry*, Volume 36. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press 2001, p. 1-62.
2. **Adam, P., Tábořský, L., Sobek, O., Kelbich, P.** *Cytology of Cerebrospinal Fluid*. 1<sup>st</sup> ed. Praha: Medica News Publishers, 2003, p. 3-80. ISBN 80-86284-35-2.
3. **Beer, R., Pfausler, B., Schmutzhard, E.** Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2010; 16, p. 117-122.
4. **Kelbich, P., Koudelková, M., Machová et al.** Význam urgentního vyšetření mozkomíšního moku pro včasnou diagnostiku neuroinfekcí. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 2007; 13(1), p. 9-20.

5. **Kelbich, P., Adam, P., Sobek et al.** Základní vyšetření likvoru v diagnostice postižení centrálního nervového systému. *Neurol. pro praxi*, 2009; 10(5), p. 285-289.
6. **Masopust, J.** *Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Část II.* 1<sup>st</sup> ed. Praha: Karolinum, 1998, p. 683. ISBN 80-7184-649-X.
7. **Procházka, J., Kelbich, P., Hejčl, A., Vachata, P.** Cerebrospinal Fluid changes in inflammatory affection after subarachnoidal haemorrhage. 22<sup>nd</sup> Annual Congress of ESICM; 2009 Oct 11-14; Vienna, Austria. *Intens. Care Med.*, 2009; 35: (Suppl 1), p. S254.
8. **Reiber, H.** Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta*, 2001; 310, p. 173-186.
9. **Tumani, H., Nau, R., Felgenhauer, K.**  $\beta$ -trace protein in cerebrospinal fluid: A blood-CSF barrier related evaluation in neurological diseases. *Ann. Neurol.*, 1998; 44, p. 885-889.
10. **Vachata, P., Kelbich, P., Sameš, M.** Stálá překvapení v likvorové diagnostice sekundárních purulentních neuroinfekcí u neurochirurgických pacientů. Konference 5. den pro laboratorní aspekty likvorologie a neuroimunologie; 18.-19. 11. 2005; Kadaň, Česká republika. *Alergie*, 2006; 8(4), p. 346.

*Práce byla realizována s podporou specifického výzkumného projektu SVV 262902 Ministerstva školství a tělovýchovy ČR.*

Do redakce došlo 2. 11. 2011

*Adresa pro korespondenci*

*RNDr. Ing. Petr Kelbich*

*oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie*

*Nemocnice Kadaň s.r.o.*

*Golovinova 1559*

*432 01 Kadaň*

*e-mail: kelbich@nemkadan.cz*