proLékaře.cz | 2.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn2019215

Rychlá diagnostika chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku u pacientů s neuroboreliózou

Rapid diagnostics of chemokine CXCL13 in the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis

Souhrn

Chemokin CXCL13 působí v mozkomíšním moku jako silný atraktant pro leukocyty. Bylo prokázáno, že u pacientů v raném stádiu lymeské neuroboreliózy (LNB) je koncentrace chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku výrazně zvýšena dokonce ještě předtím, než jsou v tomto kompartmentu syntetizovány specifické protilátky. Průkaz CXCL13 má u LNB vysokou negativní i pozitivní diagnostickou prediktivní hodnotu a nebyl do rutinního diagnostického algoritmu dosud zařazen. Proto byly na klinickém souboru pacientů s LNB a dalšími serózními neuroinfekcemi porovnány dvě metody na stanovení koncentrace chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku: 1. semikvantitativní imunochromatický ReaScan CXCL13 rapid test a 2. kvantitativní test CXCL13/BLC/BCA-1 Quantikine ELISA. Pomocí Cohenova koeficientu kappa bylo ověřeno, že shoda mezi oběma testy je vysoká ($p < 0{,}001$). ReaScan CXCL13 rapid test je snadno proveditelný a časově nenáročný (20 min), proto se hodí jako doplňující vyšetření pro časnou rutinní diagnostiku LNB. Průkaz zvýšené hladiny CXCL13 umožňuje rychlé nasazení antibiotické léčby zejména tam, kde dosud není prokázána lokální syntéza protilátek, jak je patrné z navrženého diagnostického algoritmu.

Abstract

Chemokine CXCL13 is a strong chemoattractant for leukocytes in the CSF. It has been proven that CSF CXCL13 concentration is substantially elevated in the early stage of Lyme neuroborreliosis (LNB). Its level is increased even before the specific antibodies are synthesized in this compartment. CXCL13 was proven to have high positive and negative diagnostic significance and this diagnostic attitude has not yet been included in a routine clinical diagnostic algorithm of LNB. Two methods of chemokineCXCL13 detection in CSF were tested in two groups of patients with clinical manifestations of LNB and other aseptic neuroinfections: 1. semiquantitative immunochromatic method ReaScan CXCL13 rapid test and 2. quantitative method CXCL13/ BLC/ BCA-1 Quantikine ELISA. A high concordance of the results of these tests was verified using Cohen coefficient kappa ($P < 0.001$). The ReaScan CXCL13 rapid test is easy to use and time-saving (20 min), therefore, it is suitable as an additional examination for routine early diagnostics of LNB. Proving CSF CXCL13 elevation enables quick antibiotic treatment, especially in cases where the local antibody synthesis has not been proven yet, which can be seen in the proposed diagnostic algorithm.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

D. Pícha, L. Moravcová, D. Smíšková

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

✉ doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc.
Klinika infekčních nemocí 2. LF UK
a Nemocnice Na Bulovce
Na Štěpnici 55
182 00 Praha 8
e-mail: dusan.picha57@gmail.com

Přijato k recenzi: 16. 1. 2019
Přijato do tisku: 11. 3. 2019

Klíčová slova
lymeská neuroborelióza – CXCL13 chemokin – diagnostika

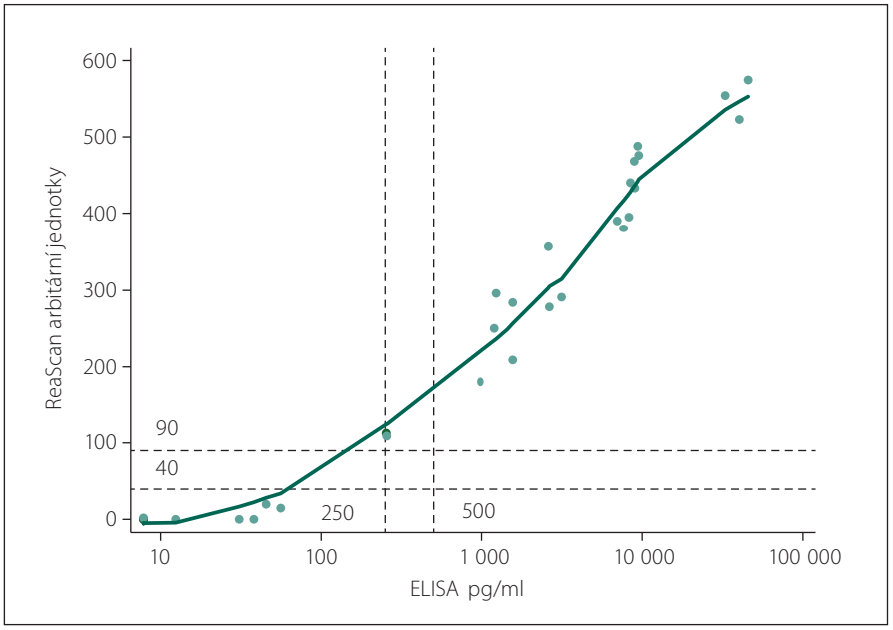
Key words
Lyme neuroborreliosis – CXCL13 chemokine – diagnostics

Práce je částečně podporována grantem IGA NT 13467.

Úvod

Lymeská neuroborelióza (LNB) je klíšťaty přenášené onemocnění nervového systému, jehož vyvolavatelem je spirochéta *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Diagnóza je založena na kombinaci klinických příznaků a laboratorních vyšetření (pleocytóza v mozkomíšním moku, intratékální syntéza specifických antiboreliových protilátek – pozitivní protilátkový index [antibody index; AI]). Avšak diagnostika je komplikována některými okolnostmi. Likvorová pleocytóza je nespecifickým znakem, neboť se jedná o nález charakteristický pro většinu zánětů CNS. AI jako takový může být negativní v 10–30 % u pacientů na začátku onemocnění (zpravidla při trvání kratším než 6 týdnů) [1]. Na druhou stranu u některých pacientů může pozi-

proLékaře.cz | 2.11.2026



Obr. 1. Porovnání výsledků stanovení koncentrace chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku u pacientů s lymeskou neuroboreliózou provedený oběma metodami.

Fig. 1. Comparison of the results in the cerebrospinal fluid concentration of CXCL13 chemokine in patients with Lyme neuroborreliosis analyzed with the two methods.

tivita AI přetrvávat měsíce i roky po úspěšné antibiotické léčbě, případně po neléčené infekci [2]. Tato skutečnost tak brání využití tohoto jinak zásadního diagnostického nástroje v diagnostice časné infekce nebo případné pozdější reinfekce.

Migrace lymfocytů z krve do moku je zprostředkována pomocí chemotaktických cytokinů (chemokinů) a jejich receptorů [4]. CXCL13 je esenciální chemokin pro přechod B lymfocytů do CNS. Nedávné zahraniční [5–7] i vlastní [8] studie odhalily zvýšenou koncentraci CXCL13 u různých virových, bakteriálních i nádorových [9] onemocnění CNS. Jednoznačně dosud nejvyšší koncentrace CXCL13 v mozkomíšním moku byly prokázány právě u LNB, a to na počátku infekce. Jeho hladina později rychle klesá s úspěšnou antibiotickou terapií. Proto se měření CXCL13 v mozkomíšním moku stále častěji využívá jako doplňující diagnostický test pro časné stádium LNB – především v Evropě, kde jsou nervové formy LNB nejčastější. Diagnostické testy pro CXCL13 dosud nejsou plošně dostupné a některé z používaných nejsou akreditovány pro klinické aplikace.

Diagnostika LNB je dnes už standardně založena na kombinaci klinických a výše uvedených laboratorních markerů. Je to zřejmé např. z doporučení Evropské federace neurologických společností [3] i Společností infekčního lékařství (SIL). Inovování tohoto postupu, jak je níže navrženo, by mohlo být jednoduchou a účinnou aktualizací pro jistou nezanedbatelnou skupinu pacientů. V práci jsou obsaženy výsledky porovnání dvou metod průkazu chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku – „semikvantitativní" imunochromatický ReaScan CXCL13 rapid test a kvantitativní CXCL13/BLC/BCA-1 Quantikine ELISA test.

Soubor pacientů a metodika

Bylo vyšetřeno 60 hospitalizovaných pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Do první skupiny bylo zařazeno 30 pacientů s velmi dobře podloženou diagnózou LNB, hodnocenou jako „definitivní" podle kritérií SIL. Jednalo se o 13 žen a 17 mužů (průměrný věk 45,6, medián 44 let). Všichni pacienti měli klinické příznaky kompatibilní s diagnózou LNB. Nejčastějším klinickým projevem byly léze n. facialis (14 pacientů) a radikulární bolesti (9 pacientů). U pěti pacientů byly vyjádřeny současně oba tyto příznaky. Zbývající pacienti udávali cefaleu, vertigo, únavu, u jednoho byla patrná léze n. VI. Všichni měli prokazatelnou pleocytózu v mozkomíšním moku a pozitivní AI. Do druhé skupiny bylo zařazeno 30 pacientů s aseptickou neuroinfekcí neboreliového původu prokázanou vyšetřením likvoru (16 mužů a 14 žen, průměrný věk 33,2, medián 35 let). Etiologicky se jednalo 9× o klíšťovou meningoencefalitidu, 3× o enterovirovou meningitidu, 5× o varicella-zoster virus, příp. herpes simplex virus 1. Ve 13 případech nebyl původce určen. Všichni pacienti měli pleocytózu v mozkomíšním moku.

Chemokin CXCL13 byl vyšetřován soupravou Human CXCL13/BLC/BCA-1 Quantikine ELISA (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) postupem doporučovaným výrobcem. Koncentrace CXCL13 ve vzorcích je udávána v pg/ml. Uvedený set je využíván pouze pro výzkumné účely, není určen pro rutinní praxi. Všechny vzorky byly vyšetřovány duplicitně. Minimální detekovatelná koncentrace CXCL13 byla 7,8 pg/ml. Vzorky s koncentrací > 500 pg/ml (mimo rozsah kalibrační křivky) byly naředěny kalibračním pufrem 10× a 100× a znovu analyzovány. Vzorky byly skladovány do vyšetření při teplotě –20 °C.

Dále byl CXCL13 vyšetřován imunochromatickým ReaScan CXCL13 rapid testem (Oy Reagena Ltd, Toivala, Finsko) postupem doporučovaným výrobcem. Test je určen na stanovení CXCL13 v mozkomíšním moku. 100 µl vzorku je pipetováno do zkumavky obsahující protilátku proti CXCL13 a po promíchání je přeneseno do testovací kazety. Po 20 min je intenzita testovacího proužku odečtena pomocí ReaScan readeru a výsledek je vyjádřen v arbitrárních jednotkách (rozsah je 0–500 arbitrárních jednotek), které jsou orientačně vztaženy ke hmotnostní koncentraci v pg/ml. Vyšetření bylo prováděno bezprostředně po doručení moku do laboratoře.

Pro statistické porovnání obou metod byla použita kategorizace výsledků podle hodnot uvedených výrobcem ReaScan CXCL13 rapid testu. Na jejím základě byla vytvořena kontingenční tabulka s křížovou klasifikací vzorků podle výsledků obou metod do 3 × 3 skupin (<250, 250–500, >500 pg/ml). Pro posouzení míry shody mezi oběma metodami byl použit Cohenův koeficient kappa. Data byla graficky znázorněna v bodovém grafu s logaritmicky transformovanými hodnotami pg/ml (Quantikine ELISA) a vztah mezi metodami byl charakterizován křivkou získanou prostřednictvím lokálně vážené regrese (locally weighted scatterplot smoothing; LOWESS).

Výsledky a diskuze

Na obr. 1 je znázorněno porovnání výsledků stanovení koncentrace CXCL13 v pg/ml (vo-

proLékaře.cz | 2.11.2026

dorovná osa) s arbitrárními jednotkami (svislá osa) u pacientů s LNB. Čáry uvnitř grafu ukazují cut-off hodnoty pro ReaScan arbitrární jednotky (40–90), resp. 250–500 pg/ml pro Quantikine ELISA test. Proložená linie, tzv. interpolační spline, se blíží přímce prakticky v celém rozsahu s výjimkou nejnižších hodnot (oblast hodnot klinicky interpretovaných jako negativní). Prostřednictvím Cohenova koeficientu kappa bylo ověřeno, že shoda mezi oběma testy je statisticky významná ($p < 0,001$).

Přehled porovnání výsledků stanovení koncentrace CXCL13 v mozkomíšním moku u obou skupin pacientů je uveden v tab. 1. Výsledky uvedené v arbitrárních jednotkách jsou zde dle údajů výrobce orientačně vztaženy ke hmotnostní koncentraci a rozděleny do tří intervalů: <250 pg/ml, 250–500 pg/ml, >500 pg/ml.

Z tab. 1 je patrné, že ve skupině s LNB došlo ke shodě obou testů u 28 (93,3 %) vyšetřovaných. Diskrepance byla nalezena u dvou vzorků s hodnotami 253,8 a 256,58 pg/ml, které byly ReaScan testem zařazeny do kategorie >500 pg/ml (v metodě Quantikine v pásmu 250–500 pg). Ve skupině pacientů s neuroinfekcemi jiné etiologie byly shodné výsledky nalezeny u 29 (96,6 %) nemocných. Neshoda nastala pouze v jednom případě, kdy hodnota 693,18 pg/ml naměřená Quantikine ELISA kitem byla ReaScan testem zařazena do kategorie 250–500 pg/ml.

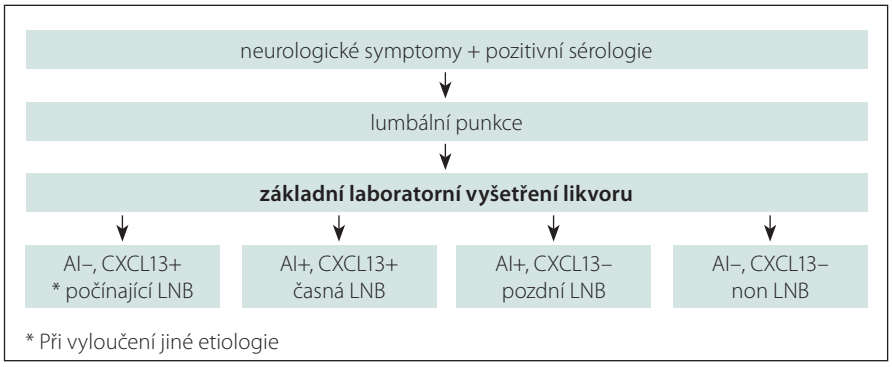
Z výsledků v tab. 1 je také zcela zřejmé, že počet naměřených hodnot vysokých koncentrací CXCL13 je podstatně vyšší u pacientů s LNB, kde bylo 19 vzorků s hodnotami >500 pg/ml oproti 9 vzorkům, kde koncentrace byla nižší než 250 pg/ml. Ve skupině aseptických neuroinfekcí neboreliové etiologie byl jediný vzorek v oblasti koncentrace 250–500 pg/ml, zatímco všechny ostatní byly v oblasti nízkých hodnot.

Cutt-off hodnota pro mozkomíšní mok nebyla dosud jednoznačně stanovena. V literatuře byly publikovány různé cut-off hodnoty (100–500 pg/ml) [7,10,11] a je o nich diskutováno jinde [8]. Pomocí metaanalýzy, kterou provedli Koedel et al et al [12] byla cut-off hodnota stanovena na 250 pg/ml a na jejím základě byla u LNB určena pro ReaScan rapid test senzitivita 70 % a specifita 100 %.

Vzhledem k omezenému rozsahu testovaných vzorků nelze učinit u námi vyšetřovaného souboru žádný definitivní závěr ohledně spolehlivosti obou metod. Podobně se nelze jednoznačně vyjádřit ke třem zjištěným diskrepantním hodnotám.

Tab. 1. Porovnání koncentrace chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku stanovené oběma metodami.

Quantikine ELISA	ReaScan rapid test imunochromatografie			
pacienti s lymeskou neuroborelióza				
pg/ml	<250	250–500	>500	celkem
<250	9	0	0	9
250–500	0	0	2	2
>500	0	0	19	19
celkem	9	0	21	30
pacienti s neuroinfekcemi jiné etiologie				
pg/ml	<250	250–500	>500	celkem
<250	26	0	0	26
250–500	0	3	0	3
>500	0	1	0	1
celkem	26	4	0	30



Obr. 2. Navrhovaná laboratorní diagnostika LNB.
AI – protilátkový index; LNB – lymeská neuroborelióza
Fig. 2. The proposed laboratory diagnostics of LNB.
AI – antibody index; LNB – Lyme neuroborreliosis

Nicméně všechny tyto tři rozdílné vzorky by byly vyhodnoceny i orientačním ReaSqan rapid testem jako patologicky zvýšené, a v závěrečném hodnocení by tedy poskytly klinicky správný výsledek. Na základě výše uvedených výsledků se dá usuzovat, že korelace mezi oběma metodami by mohla být pro klinickou práci dostačující. Z tohoto důvodu je lze doporučit pro další výzkumnou i rutinní praxi.

Podstatnou výhodou ReaScan rapid testu je jeho rychlé a snadné provedení.

V běžné klinické praxi je u pacientů s podezřením na LNB prováděna diagnostická lumbální punkce a mozkomíšní mok je vyšetřen na pozitivitu zánětlivých ukazatelů (pleocytóza a proteinorachie) a přítomnost antiboreliových protilátek. Protože však bylo prokázáno, že zvýšená koncentrace CXCL13 v moku má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro LNB [13], jeví se podle dosavadních zkušeností jako přínosné vyšetřovat i hladinu tohoto ukazatele. Pokud bude zvýšená, lze zahájit antibiotickou terapii a urychlit tak léčebný proces. Navrhovaný algoritmus je znázorněn na obr. 2. Z našich dřívějších zkušeností [8] vyplývá, že i nízká hladina CXCL13 v moku má významnou negativní prediktivní hodnotu, a to mimo jiné tam, kde akutní infekce již odezněla a lokální syntéza specifických protilátek ukazuje na dříve proběhlé onemocnění. A právě potřebu rychlé laboratorní diagnostiky LNB by mohlo pomoci vyřešit stanovení koncentrace CXCL13 v mozkomíšním moku, kdy pomocí ReaScan rapid

proLékaře.cz | 2.11.2026

testu kliničtí lékaři mohou obdržet orientační výsledky již v krátkém čase po lumbální punkci. CXCL13 tedy může nejvíce přispět k diagnostice LNB v časném stádiu infekce, kdy ještě neprobíhá intratékální syntéza protilátek a vyšetření má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu. Může být doplňkovým testem i v pozdní fázi infekce nebo v postinfekční periodě, kdy lze využít jeho negativní prediktivní význam. Kromě toho by mohl podpořit diagnózu LNB u pacientů s pleocytózou a intratékální syntézou protilátek, ale s atypickými klinickými symptomy.

Literatura

1. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. Nat Rev Neurol 2015; 11(8): 446–456. doi: 10.1038/nrneurol.2015.121.

2. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM et al. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a folow-up study. Neurology 1993; 43(1): 169–175.

3. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17(1): 8–16. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.

4. De Haas AH, van Weering HR, de Jong EK et al. Neuronal chemokines: versatile messengers in central nervous system cell interaction. Mol Neurobiol 2007; 36(2): 137-151. doi: 10.1007/s12035-007-0036-8.

5. Ljøstad U, Mygland A. CSF B – lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. J Neurol 2008; 255(5): 732–737. doi: 10.1007/s00415-008-0785-y.

6. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B et al. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. Neurology 2005; 65(3); 448–450. doi: 10.1212/01.wnl.0000171349.06645.79.

7. Hytönen J, Kortela E, Waris M et al. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammantion. J Neuroinflammation 2014; 11: 103. doi: 10. 1186/1742-2094-11-103.

8. Pícha D, Moravcová L, Smíšková D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. J Neurol Sci 2016; 368: 214–220. doi: 10.1016/j.jns.2016.05.059.

9. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for diagnosis of CNS Lymphoma. Blood 2013; 121(23): 4740–4748. doi: 10.1182/blood-2013-01-476333.

10. van Burgel ND, Bakels F, Kroes AC et al. Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuroinflammatory diseases by levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 2011; 49(5): 2027–2030. doi: 10.1128/JCM.00084-11.

11. Schmidt C, Plate A, Angele B et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. Neurology 2011; 76(12): 1051–1058. doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c39a.

12. Koedel U, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis. Curr Opin Infect Dis 2017; 30(1): 101–107. doi: 10.1097/QCO.0000000000000332.

13. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2018; 24(12): 1234–1240. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.007.

Grant na podporu evropské atestace pod záštitou UEMS v roce 2019

Výbor České neurologické společnosti ČLS JEP nabízí možnost finanční podpory pro řádné členy společnosti, kteří úspěšně absolvují Evropskou atestaci (European Board Examination in Neurology), a to dotaci ve výši **300 euro**. Své žádosti posílejte na sekretariat@czech-neuro.cz co nejdříve, nejpozději do **30. 9. 2019**.